



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Avanços recentes na terapêutica da Leishmaniose Canina e na toxicidade dos fármacos usados Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação

Maria Inês Carvalho Henriques

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Professor Doutor Samuel Martins Silvestre
Coorientadora: Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba

Covilhã, outubro de 2016

Aos meus pais,
por tudo o que fizeram, fazem e farão por mim, sempre.

Agradecimentos

À minha mãe Ângela e ao meu pai Vitor, a quem dediquei este trabalho, por sempre acreditarem em mim e nas minhas capacidades. Por investirem na minha formação académica e realização pessoal. Por nunca deixarem que nada me faltasse ao longo da vida. Por todos os conselhos e bons momentos. E por tornarem os maus momentos um pouco menos dolorosos. Fazem de mim uma pessoa melhor, todos os dias.

Ao Pedro, meu irmão mais novo, agradeço a companhia de sempre, as gargalhadas, as discussões e desavenças. Por toda a partilha diária, obrigada. Espero ser motivo de orgulho e exemplo para a vida académica que se aproxima.

Aos meus avós, Lurdes e Albano, por verem em mim uma menina capaz de tudo. Pelos abraços e pelos sorrisos. Sobretudo pela paciência. Por toda a sua fé, força e palavras sábias, agradeço todos os dias a sua presença na minha vida.

À minha restante família, que amo com todo o meu coração. Aos meus tios e tias, que são mais do que meus irmãos mais velhos, agradeço a preocupação e presença constantes na minha vida. Também aos meus primos e primas, obrigada por tornarem a minha vida mais alegre. Já dizia Fernando Pessoa que “grande é a poesia, a bondade e as danças... Mas o melhor do mundo são as crianças”. A minha família é, sem dúvida alguma, uma das minhas grandes razões de viver.

Ao André, pela amizade, pelo amor, pela boa disposição e pelos sorrisos constantes. Por tantas vezes ser um refúgio, uma motivação extra, uma injeção de autoestima. Por tudo isto e muito mais, obrigada.

Aos meus colegas de curso e amigos da faculdade, que tanto ouvimos dizer que são para a vida, um obrigada imensurável por fazerem destes cinco anos uma das melhores épocas das nossas vidas. Obrigada por tudo o que vivemos, dentro e fora da faculdade. Ana, Raquel, Catarina, Afoito, Rita, Carol, Marta, Pedro A., Nelson, Pedro P. e Tiago... Conseguimos! Ao Frederico, por me mostrar que tudo é possível e que conseguia fazer cada ano, cada semestre, cada cadeira. A todos, estar-vos-ei eternamente grata!

Aos meus amigos Mónica, Francisca, Joana Tomás, Joana Marta, Sérgio, Bernardo e António, obrigada por não verem na distância um problema. Obrigada por toda a amizade ao longo dos anos e pelos reencontros aos fins de semana. É um mundo de descobertas. Que continuemos a desbravar caminho e a viver aventuras juntos. Que assim o seja, sempre.

Um agradecimento especial à minha amiga de infância Teresa, *designer* industrial licenciada pela Universidade da Beira Interior, pela disponibilidade em elaborar a figura representativa do ciclo de vida de *Leishmania spp*, incluída neste trabalho.

A todos os que teimam em estar por perto e a encher o meu coração, um eterno obrigada. Adoro-vos, sempre.

Dirijo também as minhas palavras de gratidão ao Professor Doutor Samuel Martins Silvestre, meu orientador, e à Professora Doutora Maria Eugenia Gallardo Alba, minha coorientadora, não apenas por terem aceitado o meu convite para fazerem parte deste projeto, mas também pela sugestão dos vários temas possíveis para este documento, pela disponibilidade prestada ao longo dos últimos meses e por toda a ajuda, sugestões e opiniões.

Agradeço à Dr.^a Ana Campos Coroa, ao Dr.^o José Campos Coroa e restante equipa da Farmácia Coroa pela amabilidade durante o meu estágio em Farmácia Comunitária. Por me receberem tão bem no seu dia-a-dia, pela confiança, por todos os ensinamentos e por me mostrarem que o farmacêutico faz realmente a diferença na sociedade onde nos inserimos.

Agradeço também à Dr.^a Carla Oliveira, restantes farmacêuticas, técnicos de farmácia, auxiliares e administrativos dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Médio Tejo, pela alegria no estágio em Farmácia Hospitalar, pela evolução científica e procura constante de saber. Por me mostrarem que o farmacêutico é um profissional em constante evolução e aprendizagem.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, instituições que me acolheram numa cidade que me era estranha, e a todos os professores que fizeram parte do meu percurso académico, o meu sincero obrigada. Todos contribuíram para a minha formação não apenas científica mas também pessoal, fazendo-me olhar para o mundo à minha volta de forma diferente, cada vez mais madura.

Ao UBIPharma, Núcleo de Estudantes de Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, do qual fiz parte durante todo o meu percurso académico, pela sensação de realização pessoal e por me fazer ver que o associativismo representa uma parte tão importante na vida de um jovem estudante.

Por último, à cidade que me acolheu e a todas as pessoas que nela cruzaram o meu caminho. Covilhã, cantada e eternizada pela grande Amália Rodrigues, Cidade Neve que tantas vezes me fez sorrir e que me mostrou toda a força interior que guardo comigo. Tal como está escrito numa das belas paredes que fazem deste lugar a nossa cidade, “um brinde à Covilhã, que brindou a nós”. Prometo voltar, com certeza.

Resumo

A presente tese para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas está estruturada em três secções distintas: os capítulos I e II relatam a minha experiência profissionalizante nos estágios curriculares em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Coroa, e em Farmácia Hospitalar, realizado no Centro Hospitalar do Médio Tejo; o capítulo III consiste numa revisão da literatura acerca da terapêutica da Leishmaniose Canina bem como a potencial toxicidade dos fármacos usados.

A Leishmaniose Canina é uma patologia severa, sistémica, crónica e endémica, sobretudo nos países mediterrânicos. Esta doença é causada por um protozoário do género *Leishmania*, cujo ciclo de vida compreende dois hospedeiros: um inseto e um mamífero. O cão doméstico é o principal reservatório desta zoonose. A doença é transmitida através da picada de um flebótomo fêmea e um animal infetado poderá ou manifestar uma doença severa e incapacitante ou albergar apenas uma infeção subclínica desprovida de sinais e sintomas. Os sinais da Leishmaniose Canina são muito variáveis e geralmente inespecíficos, consequência da multiplicidade de órgãos afetados. As principais manifestações incluem alterações dermatológicas mas também perda de peso, linfadenopatia, esplenomegalia, insuficiência renal, epistaxe e atrofia muscular. A leishmaniose poderá classificar-se consoante as suas principais manifestações clínicas: visceral, cutânea e mucocutânea.

No tratamento farmacológico pretende-se não só uma regressão das manifestações clínicas mas também uma cura parasitológica. Contudo, até à data, não se conhece um fármaco ideal que permita a eliminação total e definitiva do parasita, pois nenhum animal fica livre de reincidências. Apesar do grande esforço no estudo de novas moléculas, a combinação de antimoniato de meglumina (100 mg/kg, via subcutânea, por dia) com alopurinol (10-40 mg/kg, via oral, por dia), durante 30 dias e a manutenção da administração de alopurinol até à estabilização ou durante períodos mais longos continua a ser o tratamento mais eficaz para o controlo da doença. Assim, é necessária uma continuidade no investimento em novas moléculas e combinações com potencial atividade anti-*Leishmania*.

Palavras-chave

Farmácia comunitária, farmácia hospitalar, leishmaniose canina, terapêutica farmacológica, toxicidade.

Abstract

This thesis to obtain a Master Degree in Pharmaceutical Sciences is divided in three different chapters. The chapters I and II explain my professional experience in Community Pharmacy and Hospital Pharmacy acquired by the internships at Coroa Pharmacy and at Médio Tejo Hospital Center, respectively; the chapter III is a research component, consisting on a review on Canine Leishmaniosis pharmacological therapy and toxicity of the used drugs.

Canine Leishmaniosis is a severe, systemic and chronic disease which is endemic on the Mediterranean Basin. This disease is caused by a *Leishmania* protozoon and its life cycle includes two hosts: an insect and a mammal. The domestic dog is the most common reservoir of this zoonosis. The disease is transmitted by a female sand fly and an infected animal can express a disable and severe disease or exhibit a subclinical infection with no signs or symptoms. The Canine Leishmaniosis signs are generally very unspecific and variable due to the plurality of affected organs. The main clinical manifestations includes dermatological changes, bodyweight loss, lymphadenopathy, splenomegaly, renal disease, epistaxis and muscle atrophy. Leishmaniosis can be subdivided according to its signs and symptoms: visceral, cutaneous and mucocutaneous.

The pharmacological treatment aims to achieve the clinical manifestations resolution and the parasitological cure, although there is no available and ideal drug which can total eliminate the parasite, because none animal remains with no relapses. There is a great effort in drug discovery to obtain new molecules, but the combination of meglumine antimoniate (100 mg/kg, subcutaneously, per day) and allopurinol (10-40 mg/kg, orally, per day) during 30 days followed by allopurinol maintenance until resolution of leishmaniasis manifestations or during longer periods of time is still the treatment of choice to control the disease. Therefore, there is an urgent need of investment on new molecules and combinations with potential interest against *Leishmania*.

Keywords

Community pharmacy, hospital pharmacy, canine leishmaniasis, pharmacological therapy, toxicity.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas.....	xvii
Lista de Acrónimos.....	xix
Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, Farmácia Coroa	1
1. Introdução	1
2. Organização da Farmácia Comunitária	1
2.1. Horário de Atendimento e Recursos Humanos.....	2
2.2. Espaço Físico da Farmácia e suas Divisões Funcionais	3
2.3. Recursos Informáticos	5
3. Informação e Documentação Científica	5
4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde	6
5. Aprovisionamento e Armazenamento	7
5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor e critérios de aquisição de medicamentos e produtos de saúde	7
5.2. Gestão de <i>stocks</i> e ponto de encomenda	8
5.3. Elaboração e transmissão de encomendas	8
5.4. Receção e conferência de encomendas	9
5.5. Marcação de preços	10
5.6. Critérios e condições de armazenamento	10
5.7. Gestão de devoluções.....	10
5.8. Prazos de validade	11
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	11
6.1. Programa VALORMED e Cartão SAÚDE	13
7. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	13
7.1. Prescrição Médica	14
7.2. Validação da Prescrição Médica.....	15
7.3. Processo da Dispensa	15
7.4. Tipos de Receita Médica: Especial, Restrita, Renovável	16
7.5. Dispensa de Genéricos	17
7.6. Dispensa e Registo de Psicotrópicos.....	17
7.7. Regimes de Comparticipação.....	18
7.8. Interação Farmacêutico-Médico	19
8. Automedicação e Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	19
8.1. Situações passíveis de automedicação.....	20

8.2. Protocolos em automedicação - Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência (CE).....	20
9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde.....	21
9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	22
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial	22
9.3. Produtos dietéticos infantis	22
9.4. Suplementos alimentares e dietoterapia.....	23
9.5. Medicamentos de uso veterinário	23
9.6. Dispositivos médicos	23
10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Coroa	24
10.1. Check Saúde	24
10.2. Consultas de Nutrição	26
10.3. Consultas de Podologia	27
11. Preparação de Medicamentos	27
11.1. Manipulação, registo, cálculo do PVP e comparticipação dos medicamentos manipulados.....	27
11.2. Exemplos práticos	28
12. Posto Farmacêutico Móvel de Serpins dependente da Farmácia Coroa.....	28
13. Contabilidade e Gestão.....	29
13.1. Processamento de receituário e faturação	29
14. Considerações Finais	31
15. Referências Bibliográficas	33
Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar, Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.	
.....	35
1. Introdução	35
2. Definição, Competências e Organização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares	35
2.1. Responsabilidades	36
2.2. Funções.....	36
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.	36
3.1. Contextualização do Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.	36
3.2. Localização	37
3.3. Organização	37
3.4. Recursos Humanos.....	37
3.5. Recursos Informáticos	38
4. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares	38
4.1. Aprovisionamento	38
4.2. Sistemas e critérios de aquisição	39
4.3. Autorização de Utilização Especial (AUE)	40
4.4. Aquisição de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas	41
4.5. Receção e conferência de produtos adquiridos	41

4.6.	Devoluções ao fornecedor.....	42
4.7.	Armazenamento	42
5.	Distribuição	43
6.	Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial.....	47
6.1.	Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas	47
6.2.	Hemoderivados.....	47
6.3.	Medicamentos de justificação obrigatória	48
6.4.	Hepatite C	48
7.	Produção e Controlo	49
7.1.	Reconstituição de nutrição parentérica	49
7.2.	Reconstituição de fármacos citotóxicos	49
7.3.	Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	52
7.4.	Reembalagem	53
7.5.	Gases Medicinais	54
8.	Informação e Atividades de Farmácia Clínica	54
8.1.	Pedido de Autorização de Medicamentos (PAM)	55
9.	Farmacovigilância	55
10.	Ensaio Clínico	56
11.	Acompanhamento da Visita Médica	56
12.	Atividades Farmacêuticas na Enfermaria.....	56
13.	Informação e Documentação	57
14.	Comissões Técnicas	57
15.	Considerações Finais	59
16.	Referências Bibliográficas.....	61
Capítulo III: Avanços recentes na terapêutica da Leishmaniose Canina e na toxicidade dos fármacos usados.....		63
1.	Introdução	63
2.	Objetivo	69
3.	Métodos.....	69
4.	Tratamento Farmacológico da Leishmaniose Canina	72
4.1.	Análogos de Purinas - Alopurinol.....	73
4.2.	Compostos de Antimónio Pentavalente.....	75
4.2.1.	Antimoniato de Meglumina (Glucantime®)	76
4.2.2.	Estibogluconato de Sódio (Pentostam®)	78
4.3.	Combinação de Alopurinol com Antimoniato de Meglumina	79
4.4.	Combinação de Alopurinol com Estibogluconato de Sódio	80
4.5.	Anfotericina B	81
4.6.	Derivados Alquilfosfocolina	83
4.6.1.	Miltefosina (Milteforan®)	83
4.6.2.	Oleifosfocolina	84

4.7.	Combinação de Alopurinol com Miltefosina.....	85
4.8.	Aminosidina.....	86
4.9.	Fluoroquinolonas	87
4.9.1.	Marbofloxacin.....	87
4.9.2.	Enrofloxacin.....	88
4.10.	Combinação de Enrofloxacin com Metronidazol	89
4.11.	Combinação de Espiramicina com Metronidazol (Stomorgyl®)	89
4.12.	Combinação de Antimoniato de Meglumina, Espiramicina e Metronidazol.....	90
4.13.	Péptidos Antimicrobianos	90
4.13.1.	Oct-CA(1-7)M(2-9).....	90
4.14.	Cetoconazol	91
4.15.	Pentamidina	92
4.16.	Domperidona	92
4.17.	Combinação de Domperidona com Furazolidona	93
4.18.	Trifluralina.....	93
4.19.	Novas Abordagens Terapêuticas	94
4.19.1.	Compostos derivados do Selénio.....	95
4.19.2.	Combinação de Dissulfiram e seus análogos com lões metálicos divalentes.	96
4.19.3.	Flavonoides	96
4.19.3.1.	Apigenina	96
4.19.3.2.	Estricnobilavona	97
4.19.4.	Bisabolol	97
4.19.5.	<i>Physalis angulata</i>	97
5.	Discussão	98
6.	Considerações Finais	100
Anexos	107
Anexo I	- Protocolo de Atendimento da Farmácia Coroa	109
Anexo II	- Comparticipação dos Medicamentos Dispensados em Farmácia Comunitária	111
Anexo III	- Lista de Situações Passíveis de Automedicação	115
Anexo IV	- Localização dos Serviços no Centro Hospitalar Médio Tejo.	119

Lista de Figuras

Capítulo III

Figura 1. Ciclo de vida geral de <i>Leishmania spp.</i>	64
Figura 2. Processo de obtenção dos artigos a trabalhar, através das palavras-chave “ <i>leishmaniasis and drug therapy in dogs</i> ” na plataforma <i>online PubMed</i> , a 06 de julho de 2016.	71
Figura 3. Compilação do número e proveniência das publicações obtidas na plataforma <i>online PubMed</i>	71

Lista de Tabelas

Capítulo I

Tabela 1. Quadro de Recursos Humanos da Farmácia Coroa.	3
Tabela 2. Valores de referência e classificação da hipertensão arterial (HTA).	25
Tabela 3. Valores de referência para a glicemia capilar em jejum e pós-prandial, nos doentes com e sem diabetes <i>mellitus</i> (DM).	26

Capítulo III

Tabela 1. Manifestações clínicas da Leishmaniose Canina (LCan).	66
Tabela 2. Critérios de Exclusão e de Inclusão utilizados na pesquisa de artigos científicos na plataforma <i>online PubMed</i>	69
Tabela 3. Quadro resumo dos resultados obtidos na primeira pesquisa de artigos científicos na plataforma <i>online PubMed</i> , a 29 de junho de 2016.	70

Lista de Acrónimos

AAv	Armazém Avançado
ACES	Agrupamento de Centros de Saúde
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AML	Formulação Lipossómica de Antimoniato de Meglumina
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AnfB	Anfotericina B
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional da Saúde
AT	Autoridade Tributária
ATP	Trifosfato de Adenosina
AUE	Autorização de Utilização Especial
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária
CA	Conselho de Administração
CDOF	Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos
CdS	Centro de Saúde
CE	Contraceção de Emergência
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHMT	Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CPA	Contratos Públicos de Aprovisionamento
CPC HS	Companhia Portuguesa de Computadores <i>Healthcare Solutions</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DDO	Doença de Declaração Obrigatória
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Diálise Peritoneal
DPA	Diálise Peritoneal Automática
DPCA	Diálise Peritoneal Contínua Ambulatória
DT	Diretor Técnico
E.P.E.	Entidade Pública Empresarial
EPA	Efeito Pós-Antibiótico
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FCS	Faculdade de Ciências da Saúde
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FH	Farmácia Hospitalar

FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FP	Farmacopeia Portuguesa
GCL-PPCIRA	Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
HD	Hemodiálise
HDia	Hospital de Dia
HIV/SIDA	Vírus da Imunodeficiência Humana / Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
HTA	Hipertensão Arterial
I.P.	Instituto Público
IACS	Infeção Associada aos Cuidados de Saúde
IL-2	Interleucina 2
IM	Intramuscular
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INF-γ	Interferão Alfa
IRC	Insuficientes Renais Crónicos
IV	Intravenoso(a)
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
LASA	<i>Look Alike Sound Alike</i>
LCan	Leishmaniose Canina
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
LVis	Leishmaniose Visceral
MG	Medicamento Genérico
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNF	Medidas Não Farmacológicas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NOC	Norma de Orientação Clínica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OIFC	Oleilfosfocolina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONLeish	Observatório Nacional das Leishmanioses
PA	Péptidos Antimicrobianos
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pedido de Autorização de Medicamentos
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i> , reação em cadeia da polimerase
PFA	Proteínas de Fase Aguda
PFM	Posto Farmacêutico Móvel
PO	<i>per os</i>
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
ProCR	Proteína C Reativa
PT	Prontuário Terapêutico
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
q.b.p.	Quanto Baste Para
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RNA	Ácido Ribonucleico

RNM	Resultados Negativos associados à Medicação
S.A.	Sociedade Anónima
SC	Subcutâneo(a)
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SIV	Suporte Imediato de Vida
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TSA	Tripticase Soja
UBI	Universidade da Beira Interior
UCIC	Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos
UCIP	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
UCPC	Unidade de Cuidados Pós Cirúrgicos
UE	União Europeia
UPMC	Unidade de Preparação de Medicamentos Citotóxicos
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação
VPN	<i>Virtual Private Network</i>

Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, Farmácia Coroa

1. Introdução

O farmacêutico é o profissional de saúde que se encontra mais próximo do doente, sendo que toda essa proximidade e confiança se desenvolvem essencialmente no âmbito da farmácia comunitária. Esta é um espaço de aconselhamento e prestação de cuidados de saúde, numa época em que o apelo ao uso responsável do medicamento se torna essencial no dia-a-dia do farmacêutico. Após nove semestres de aprendizagem na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (FCS-UBI), e findada a componente teórica do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), é de extrema importância a consolidação de conhecimentos e adaptação ao mercado de trabalho e mundo real do farmacêutico através do estágio curricular em farmácia comunitária.

O presente relatório visa narrar o funcionamento e organização da Farmácia Coroa, situada no concelho de Góis - Coimbra, bem como o percurso que efetuei sob a orientação técnica da Dr.^a Ana Campos Coroa e sua equipa, que me mostraram como esta tão digna profissão tem um impacto positivo e verdadeiro na vida dos doentes e utentes da farmácia. O estágio decorreu de 1 de fevereiro a 18 de abril de 2016 e, terminado este período, foi-me possível perceber o quanto tinha evoluído não só a nível profissional e científico, mas também a nível deontológico e pessoal.

2. Organização da Farmácia Comunitária

A Farmácia Coroa está inserida numa Sociedade Farmacêutica - Coroa, Lda. - gerida pelos sócios, farmacêuticos e também irmãos, Dr.^a Ana Campos Coroa e Dr. José Campos Coroa. Esta sociedade é constituída por duas farmácias e um posto farmacêutico móvel (PFM): Farmácia da Serra, situada em Alvares, sob direção técnica do Dr. José Campos Coroa; Farmácia Coroa, situada no centro de Góis, sob direção técnica da Dr.^a Ana Campos Coroa; PFM dependente da Farmácia Coroa, situado em Serpins, sob a responsabilidade técnica do Dr. Joel Teixeira. O PFM é o único dos pontos de venda que não pertence ao concelho de Góis, mas sim ao concelho da Lousã, ambos pertencentes ao distrito de Coimbra. O meu estágio decorreu na Farmácia Coroa, tendo também passado pelo PFM de Serpins.

A Vila de Góis tem cerca de dois mil habitantes e caracteriza-se por uma população bastante envelhecida, com muitos doentes crónicos e polimedicados, alguns destes analfabetos. O farmacêutico e a farmácia desempenham aqui um importante papel, pois representam para esta população credibilidade, segurança e até um porto de abrigo onde confiam não apenas a sua saúde mas também parte da sua vida pessoal e familiar. Alguns destes com dificuldades

económicas agravadas com a crise que teima em ser atual, procuram na farmácia não só os melhores cuidados de saúde mas também uma companhia e fidelização para a vida. Em contraste, existe uma faixa etária mais nova, bastante mais informada, onde por vezes senti alguma dificuldade em realizar um aconselhamento de qualidade, talvez pela globalização da *internet* e do maior acesso a novas tecnologias, existindo alguma retração aos conselhos do farmacêutico. Estando a Vila de Góis rodeada de pequenas aldeias onde a agricultura e a pecuária são ainda o meio de subsistência de parte da população, é relativamente comum a dispensa de medicamentos de uso veterinário (MUV). Algumas destas aldeias são habitadas por estrangeiros de várias nacionalidades, tendo, por isso, efetuado inúmeros atendimentos e aconselhamentos em inglês, sendo esta uma prática comum na farmácia. A Farmácia Coroa faz o abastecimento de várias instituições, na sua maioria lares de idosos, fornecendo medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), entre outros produtos.

2.1. Horário de Atendimento e Recursos Humanos

A Farmácia Coroa está aberta ao público ininterruptamente das 9 às 20 horas, de segunda-feira a sexta-feira; das 9 às 13 horas e das 15 às 20 horas, aos sábados; das 10 às 13 horas e das 15 às 19 horas aos domingos e feriados. Esta é uma farmácia que, por ser a única na vila onde se situa, se encontra permanentemente em regime de disponibilidade, isto é, assegura que um farmacêutico ou auxiliar legalmente habilitado está disponível para atender o público que o solicite, em caso de urgência [1]. Para isto, tem afixado à porta, bem visível, o contacto telefónico do profissional que poderá ser contactado em caso de urgência, acompanhado de uma transcrição da legislação em vigor que nos diz que esta é uma farmácia em regime de disponibilidade e que, após a hora de encerramento, a sua reabertura deverá ser feita em caso de comprovada urgência [2]. Ressalva-se ainda o facto de poder ser cobrada uma taxa adicional de 2,5€ no caso de não se tratar da dispensa de medicamentos prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior [2].

Quanto ao quadro farmacêutico, as farmácias estão obrigadas por lei a dispor de, para além do Diretor Técnico (DT), um outro farmacêutico, sendo que estes deverão constituir, tendencialmente, a maioria dos trabalhadores da farmácia [3]. O quadro de Recursos Humanos da Farmácia Coroa está contemplado na Tabela 1.

Tabela 1. Quadro de Recursos Humanos da Farmácia Coroa.

Dr.^a Ana Campos Coroa	Proprietária e Diretora Técnica
Dr. ^a Susana Carvalho	Farmacêutica Substituta
Dr. José Campos Coroa	Proprietário earmacêutico
Dr. Joel Teixeira	Farmacêutico e responsável pelo PFM de Serpins
Ana Rute Firmino	Ajudante Técnica, desempenha funções na farmácia há cerca de 49 anos
Sara Marta Ferreira	Ajudante Técnica, desempenha funções na farmácia há cerca de 20 anos
Cristina Simões	Auxiliar de limpeza

À Dr.^a Ana, como DT, cabem-lhe diversas responsabilidades estipuladas por lei, as quais passo a citar: “assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos prestados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos; promover o uso racional do medicamento; assegurar que os MSRM só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados; garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação; garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica; assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos em toda a legislação reguladora da atividade farmacêutica” [3]. Para além do próprio DT, este pode ser coadjuvado por farmacêuticos, técnicos de farmácia e outro pessoal devidamente habilitado, todos estes sob a sua direção e responsabilidade [3].

O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, deve possuir conhecimentos, atitudes e habilidades adequadas às suas funções, promovendo sempre um atendimento e aconselhamento com as máximas qualidade, segurança e eficácia. As responsabilidades do pessoal da farmácia devem estar claramente definidas [4] e, para isso, existe um quadro de tarefas no interior da farmácia onde diariamente se faz um ponto de situação de todos os tópicos a tratar. A acompanhar este quadro está ainda uma tabela com responsabilidades fixas de cada um dos trabalhadores da farmácia, de modo a manter o correto funcionamento e sincronização de toda a equipa. Como membro integrante da equipa onde fui tão bem recebida, pude fazer parte desta divisão de tarefas, acompanhando a Dr.^a Ana nos seus deveres diários.

2.2. Espaço Físico da Farmácia e suas Divisões Funcionais

A Farmácia Coroa tem um aspeto exterior bastante característico e profissional, de modo a que seja rapidamente identificada como farmácia. É garantida uma boa acessibilidade de todos os doentes já que a farmácia dispõe de lugares de estacionamento à porta destinados

apenas a esta, tendo, para além disto, uma rampa que permite o acesso de cidadãos portadores de deficiência, com mobilidade reduzida. Tal como ditam as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF), está identificada com um letreiro que diz “farmácia”, bem como com uma “cruz verde” [4]. No exterior existe uma placa com o nome da farmácia, identificação do DT e ainda informação acerca do horário de funcionamento, regime de disponibilidade, serviços farmacêuticos prestados e respetivos preços.

O espaço interior da farmácia caracteriza-se por um ambiente calmo e seguro, onde estão reunidas todas as condições para a prestação de serviços de saúde. A sala de atendimento ao público consiste na principal divisão da farmácia, sendo uma sala ampla e bem iluminada, indicada para o atendimento e aconselhamento dos doentes. Dispõe de três balcões de atendimento, separados fisicamente, de forma a garantir privacidade e individualização do atendimento. Aqui existem diversos expositores de medicamentos, alguns dispositivos médicos e outros produtos de saúde, bem como alguma publicidade. Os produtos expostos consistem, essencialmente, em produtos de higiene diária e higiene oral, dermocosmética, dermofarmácia e perfumaria, primeiros socorros, produtos dietéticos, nutrição infantil, MUV, suplementos alimentares, ortopedia e outros dispositivos médicos, entre outros MNRSM, englobando alguns produtos sazonais. Nas gavetas das partes inferiores das prateleiras, por trás dos balcões de atendimento, estão armazenados alguns dispositivos médicos incluindo testes de gravidez, pensos e ligaduras, copos de colheita, termómetros, entre outros, e também alguns medicamentos cujo dispensa ocorre várias vezes ao dia, de forma a gastar menos tempo em deslocações pela farmácia e pelo armazém aquando do atendimento. Existem ainda cadeiras onde os doentes e utentes se podem sentar enquanto aguardam a sua vez. O gabinete de atendimento personalizado é o espaço onde são prestados os serviços farmacêuticos e onde também têm lugar consultas de nutrição e podologia. Este está equipado com diversos aparelhos de medição, caixotes de resíduos biológicos e lixo comum, material como luvas, algodão e outro necessário, maca e balança. Estão ainda disponíveis vários folhetos informativos acerca de diversas patologias e conselhos com medidas não farmacológicas (MNF) que poderão melhorar a vida dos doentes. O armazém é constituído por várias zonas. Primeiramente surge uma bancada com um computador (acoplado a um leitor ótico e impressora de etiquetas) onde é possível realizar diversas tarefas como a entrada de encomendas, conferência de receituário, entre outras, sendo que por cima desta bancada encontra-se uma prateleira com diversas pastas de arquivo que são usadas diariamente. Ao lado da mesma bancada está ainda uma pequena estante onde se encontram medicamentos e produtos reservados pelos utentes, em alguns casos já faturados e pagos, organizados alfabeticamente pelo nome da reserva - esta situação é muito comum quando algum produto está em falta na farmácia, sendo encomendado para o período da tarde ou para a manhã seguinte. No que respeita ao armazenamento dos medicamentos propriamente dito, estes estão distribuídos por gavetas, com o seguinte critério: aerossóis; gotas orais e auriculares; colírios seguidos de géis e pomadas oftálmicas; comprimidos; pomadas, géis e cremes;

ampolas; uso externo; supositórios e comprimidos vaginais; injetáveis; pós e granulados; comprimidos efervescentes e sistemas transdérmicos - todas estas subdivisões estão ordenadas alfabeticamente por nome comercial. À parte destas gavetas encontra-se uma outra com os psicotrópicos. Existe ainda uma estante onde estão, também ordenados segundo o mesmo critério, os xaropes, soluções e suspensões orais. Outras três estantes com prateleiras estão reservadas para os medicamentos genéricos (apenas comprimidos) mais vendidos na farmácia, de forma a estarem mais acessíveis aquando do atendimento. Por fim, há um espaço reservado para diversos baques relativos aos restantes postos de venda - para onde vão os medicamentos após serem efetuadas transferências informaticamente - e às instituições às quais se fazem o abastecimento de medicamentos. À parte deste espaço existe ainda uma outra sala - cujas condições de temperatura, iluminação, humidade e ventilação são as adequadas à conservação dos vários medicamentos - munida de vários armários e estantes onde estão armazenados os produtos para reposição das gavetas já mencionadas. O laboratório é um espaço onde as superfícies são lisas e de material adequado [4]. É aqui que se preparam os poucos manipulados que ainda vão surgindo, sendo que para isso existe um armário com matérias-primas e outro armário com algum material de laboratório. É neste espaço que se localiza o frigorífico que permite o armazenamento de determinadas substâncias e medicamentos a uma temperatura controlada. As instalações sanitárias encontram-se próximas do vestiário, onde se encontram os cacifos dos colaboradores da farmácia. O escritório é a divisão onde estão organizados e arquivados vários documentos da farmácia e outras publicações, servindo também como biblioteca. Aqui constam também publicações obrigatórias como a Farmacopeia Portuguesa (FP) ou o Formulário Galénico Português (FGP). Inclui ainda um pequeno museu.

2.3. Recursos Informáticos

Na Farmácia Coroa é usado o *Sifarma 2000*, da *Glintt*. Este é um *software* que em muito facilita a vida do seu utilizador, abrangendo aspetos burocráticos, técnico-científicos e também de gestão. Com o avançar do estágio e com a crescente aprendizagem e familiarização com o sistema, foi-me possível compreender que este é essencial no dia-a-dia do farmacêutico, uma vez que a sua articulação com as áreas funcionais da farmácia nos permite uma poupança extraordinária de tempo, recursos e custos, otimizando a prática diária e diminuindo os erros que inevitavelmente advêm de tarefas realizadas sem apoio informático.

3. Informação e Documentação Científica

O farmacêutico dever-se-á manter informado a nível científico, ético e legal, sendo que a formação contínua é uma obrigação profissional [4]. Para além da aprendizagem através de congressos e outras formações, o farmacêutico deve estar atualizado através das publicações que regularmente chegam à farmácia, sejam elas da Associação Nacional das Farmácias (ANF), da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) ou até

mesmo de laboratórios específicos. Tudo isto é organizado na biblioteca que partilha o espaço com o escritório do diretor técnico, para que toda a informação esteja facilmente disponível e passível de ser consultada sempre que necessário. Várias formações *online* chegam à farmácia através de delegados de saúde: tive a oportunidade de frequentar, no período pós-estágio, um curso levado a cabo pela empresa farmacêutica *Servier* com o tema “Doença Hemorroidária”.

Segundo o manual de boas práticas, são considerados de existência obrigatória aquando do atendimento o Prontuário Terapêutico (PT) e o Resumo das Características do Medicamento (RCM) [4], bem como a FP [3], podendo o seu acesso ser feito de forma escrita ou eletrónica [4]. Na Farmácia Coroa estão disponíveis para consulta várias fontes literárias, das quais saliento: FP, FGP, PT, Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (CDOF), entre muitos outros. Para além de fontes escritas, consultei o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) via telefone e correio eletrónico, com dúvidas sobre a preparação de manipulados - prontamente me enviaram a monografia necessária à preparação. Como já referi anteriormente, Góis é uma vila onde residem cidadãos de várias nacionalidades. Neste seguimento, surgiu na farmácia uma senhora belga, tendo consigo apenas um *blister* de um medicamento onde se podia ler “*gestofeme 30*”. Uma vez que este medicamento não constava no dicionário do sistema informático, e após a utente em questão ter confirmado a proveniência belga do medicamento, recorri à consulta, via telefone, do Centro de Informação sobre Medicamentos da ANF (CEDIME): o medicamento em causa era um pílula contraceptiva - etinilestradiol 0,03 mg + gestodeno 0,075 mg.

4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

O Decreto-lei nº 176/2006 de 30 de agosto - o qual regula o estatuto do medicamento - define medicamento como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [5]. No mesmo decreto, define-se medicamento genérico como tendo “a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [5]. Neste seguimento, compreende-se que outros produtos existentes na farmácia - como produtos dietéticos, cosméticos, dermofarmacêuticos, fitoterapêuticos, entre outros - por não apresentarem as propriedades acima mencionadas, não são considerados medicamentos.

Uma preparação oficial é definida como “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente

aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”, enquanto uma fórmula magistral entende-se como “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [5].

Psicotrópicos e estupefacientes estão habitualmente relacionados com drogas de abuso e dependência e/ou habituação. Apesar disto, alguns destes constituem substâncias necessárias e benéficas no tratamento de determinadas patologias. Uma vez que estas substâncias poderão ser utilizadas de forma ilícita, existe um grande controlo por parte das autoridades competentes. Pode concluir-se que o distinguirá um psicotrópico usado como medicamento ou como droga de abuso será a dose em que este é utilizado. São considerados psicotrópicos e estupefacientes as plantas, substâncias e preparações que constam nas tabelas anexas do Decreto-lei nº 15/93 de 22 de janeiro - o qual regula o regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos [6]. Apesar das propriedades benéficas na terapêutica de patologias, por exemplo, do foro psiquiátrico ou oncológico, são substâncias que apresentam alguns riscos, pois podem induzir habituação e dependência física e/ou psíquica [7]. É, então, necessário que se respeitem todas as indicações clínicas aquando do seu uso [7].

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Com uma correta gestão de existências dos medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia, bem como com uma boa execução de todo o processo de aprovisionamento e armazenamento dos mesmos, pretende-se que nada falte aos utentes, de modo a que estes tenham disponíveis, o mais rápida e comodamente possível, os medicamentos necessários à satisfação das suas necessidades. Tendo em conta a conjuntura socioeconómica onde atualmente nos inserimos, é compreensível a notável redução dos *stocks* das farmácias, comparativamente aos *stocks* mínimos e máximos anteriormente praticados. Deste modo, a Farmácia Coroa abastece-se segundo vários critérios lógicos, entre eles a média mensal de venda, o histórico de compras/vendas, a saída atual de determinado medicamento ou produto de saúde ou ainda a sazonalidade do mesmo.

5.1. Critérios para a seleção de um fornecedor e critérios de aquisição de medicamentos e produtos de saúde

Um fornecedor é escolhido com base no seu profissionalismo, rapidez de resposta, qualidade e segurança no transporte dos medicamentos e o seu impacto e visibilidade no mercado, sem descurar os preços e condições de venda por ele praticados. A Farmácia Coroa trabalha diariamente com três armazenistas: *Alliance Healthcare*, *PLURAL* e *Empifarma*. Dentro destes, existem diversos fatores que os diferenciam e que os tornam, ou não, mais vantajosos: o método e condições de pagamento, os horários das voltas de distribuição, as margens praticadas, a existência de *stock* de grupo (o qual consiste numa condição mais vantajosa para um determinado grupo de farmácias) e promoções e bonificações de aquisição,

entre outros. Regra geral, é feita uma encomenda diária, no final do dia, à *Alliance Healthcare*, sendo que esta é entregue no dia seguinte pelas 10 horas - nesta encomenda constam aqueles medicamentos que necessitam de reabastecimento, pois foram vendidos ao longo do dia (produtos com maior rotatividade). Também à *Empifarma* é feita uma encomenda diária, igualmente no final do dia, sobretudo de medicamentos de venda livre, já que a condição nestes produtos é mais vantajosa; mensalmente, é feita a este fornecedor uma encomenda somente de determinadas marcas de genéricos, de modo a comprar o suficiente para todo o mês. À *PLURAL* - único fornecedor que faculta duas voltas diárias, uma pela manhã e outra pelo final da tarde - são encomendados os medicamentos que estão em falta no decorrer do dia, isto é, produtos que no momento não façam parte do *stock* da farmácia mas que são solicitados pelo doente, podendo mesmo dar-se o caso de uma situação urgente.

5.2. Gestão de *stocks* e ponto de encomenda

O *Sifarma 2000* dispõe de um dicionário onde consta a grande maioria de medicamentos e produtos de saúde comercializados na farmácia. No entanto, podemos criar uma ficha de produto, se esta não existir. Dentro da ficha do produto podemos consultar o histórico de compras e vendas e, a partir desses dados, definir os *stocks* mínimo e máximo. O intervalo entre estes dois *stocks* não poderá ser desajustado, devendo aproximar-se dos consumos reais praticados na farmácia. Se se tratar de um produto com uma elevada rotação, o *stock* máximo deverá ser mais elevado do que naqueles produtos que não saem tanto na farmácia. Por outro lado, quando falamos de produtos cuja provisão seja essencial na farmácia - por exemplo, um determinado antibiótico que não seja muito utilizado mas, ainda assim, possa ser necessário em determinado momento - devemos ter o cuidado de definir o *stock* máximo para pelo menos uma unidade, garantindo desta forma a satisfação das necessidades do doente e a promoção da sua saúde pessoal.

O ponto da encomenda pode ser definido quando o *stock* atinge o valor mínimo, geralmente zero, criando-se uma necessidade de um novo abastecimento do produto em causa, isto é, é necessária uma nova encomenda desse produto. Ao longo do dia, consoante as compras, vendas e transferências, o *stock* vai sendo atualizado automaticamente através do programa informático, sendo que este nos é essencial na coadjuvação da gestão de produtos.

5.3. Elaboração e transmissão de encomendas

A encomenda diária é feita no final do dia, de modo a abranger todos os produtos que tenham ficado em falta em consequência da sua venda diária. Esta é uma encomenda que nos é proposta pelo sistema informático, consoante o que foi imposto pelo utilizador como *stocks* mínimo e máximo. Transitam para a encomenda aqueles produtos que se encontrem no já designado ponto de encomenda, de modo a repor as suas quantidades normais. As encomendas instantâneas são realizadas através do *Sifarma 2000*, no momento em que surge

uma necessidade, tal como o próprio nome indica. Esta encomenda é muito utilizada quando pretendemos encomendar um medicamento ou produto que esteja em falta para um doente específico. A encomenda instantânea “stock SOS” é um subtipo de encomenda instantânea que apenas é passível de ser realizado com medicamentos dos laboratórios *Bayer* e *Boehringer/Unilfarma*. Seleccionamos um armazenista que esteja disponível e encomendamos a quantidade máxima que nos é permitida, geralmente duas ou três unidades. A encomenda instantânea “via verde” apenas se realiza introduzindo o número da receita médica associada. Assim, é salvaguardada alguma urgência do doente em tomar um medicamento de que realmente necessite, embora este possa estar esgotado ou rateado no momento. Este tipo de encomenda é restrito a determinados medicamentos. A encomenda via telefónica consiste numa encomenda manual, contactando o armazenista através do telefone. A encomenda tipo é uma das úteis funcionalidades apresentadas pelo *Sifarma 2000*. Na Farmácia Coroa, são criadas encomendas manuais e seleccionada a encomenda tipo pretendida, podendo esta ser relativa a uma determinada marca ou a produtos esgotados. Por exemplo, mensalmente era criado este tipo de encomenda para as marcas de genéricos *Bluepharma*® e *KRKA*®. A mim foi-me delegada a função de, diariamente, fazer a encomenda dos medicamentos esgotados. A encomenda directa, embora habitualmente com condições mais vantajosas na compra de produtos, é feita mais raramente. Processa-se com o representante da marca, consistindo numa compra directa ao laboratório. Também há o caso de determinados produtos, especialmente dispositivos médicos e medicamentos homeopáticos solicitados pelos utentes, necessariamente encomendados directamente a uma marca.

5.4. Receção e conferência de encomendas

A receção de encomendas é feita no *Sifarma 2000*, podendo ser de forma automática ou manual. A receção automática de encomendas apenas está disponível em alguns fornecedores, no caso da Farmácia Coroa, apenas na *Alliance Healthcare*, quando se tratam de encomendas diárias ou instantâneas. A receção e conferência de encomendas foi uma das primeiras atividades que tive a oportunidade de realizar no meu estágio.

Quando chega uma encomenda à farmácia a primeira coisa a fazer é abrir os contentores e retirar a fatura, que vem em original e duplicado. Já na posse da fatura, conferem-se a quantidade e números dos baques nela contidos. Assim que se verifica que tudo está dentro da normalidade, passamos para a sua inserção no sistema informático, a receção propriamente dita. A fatura vem sempre identificada com os dados do armazenista e dados da farmácia, data, número do documento, produtos e respetivos preços de venda à farmácia (PVF) e preço de venda ao público (PVP) quando aplicável, quantidades, imposto de valor acrescentado (IVA) e produtos faturados como bónus. No final do documento é-nos apresentado o valor total e estão expressos os produtos não fornecidos que estão em falta. Por vezes os baques são acompanhados de uma guia de remessa e não da fatura em si - nestes casos faz-se também a receção da encomenda, tendo em atenção que a fatura chegará

posteriormente, indicando a guia de remessa à qual se refere. No caso dos psicotrópicos e benzodiazepinas, estes são acompanhados de requisições, as quais chegam mensalmente à farmácia. É seguido um circuito lógico de entrada dos produtos: produtos à esquerda do computador ainda não deram entrada; produtos à direita do computador já foram rececionados. Desta forma, minimizam-se os erros que podem surgir aquando da receção de encomendas, evitando posteriores erros de *stock*. Finalizado o processo, é arquivada a fatura e seu duplicado, cronologicamente, em pastas diferentes consoante o fornecedor.

5.5. Marcação de preços

Os PVF e PVP dos produtos têm obrigatoriamente de ser conferidos aquando da receção de encomendas. No caso dos MSRM, os PVP estão impressos na embalagem. Nestes casos, considera-se preço máximo como o PVP fixado, sendo que compete ao INFARMED a fixação destes preços. Sensivelmente de três em três meses surgem novos preços, existindo um prazo durante o qual o preço antigo pode ainda ser vendido. Os MNSRM, sendo de venda livre, bem como os restantes produtos saúde e dispositivos médicos não têm um PVP fixado e essa coluna não consta sequer da fatura. Na Farmácia Coroa é aplicada uma margem de 30% para estes produtos, exceto nos leites, farinhas e papas infantis, cuja margem praticada é de 15%. Para estes medicamentos e produtos de saúde são impressas etiquetas, as quais apresentam código de barras, código e nome do produto, preço e valor de IVA.

5.6. Critérios e condições de armazenamento

O correto armazenamento dos medicamentos é um processo essencial para que estes mantenham as suas propriedades farmacológicas, segurança e eficácia. Estes devem ser armazenados consoante as suas particularidades especiais, tendo em conta que as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação devem ser registadas periodicamente, respeitando as exigências específicas de cada medicamento [4]. Tendo já explicitado anteriormente o essencial referente a este tópico, nomeadamente a organização seguida na Farmácia Coroa, resta-me reforçar que: primeiramente são comercializados os prazos de validade que expiram mais rapidamente, bem como os PVP antigos; os psicotrópicos têm um lugar mais reservado, designadamente uma gaveta especial para o seu armazenamento; no frigorífico estão, a uma temperatura controlada, os medicamentos que exigem refrigeração.

5.7. Gestão de devoluções

A devolução de um produto pode dever-se a erro no pedido, embalagem danificada, aproximação do prazo de validade, remarcação de PVP, produto alterado, entre outros. Ao criar uma devolução, nela têm de estar contidos diversos dados, nomeadamente o fornecedor em questão, o número da fatura (origem) e o motivo da devolução, para além do nome, PVF e PVP, quando aplicável, do produto. Uma vez efetuada a devolução, a informação é comunicada eletronicamente à Autoridade Tributária (AT) e é impressa uma nota de devolução, em triplicado - as três serão carimbadas e assinadas pelo operador. Após o

processamento da devolução, uma de três situações acontece: ou é emitida uma nota de crédito à farmácia; ou é enviado um novo produto em substituição do que foi devolvido; ou a devolução não é aceite, retornando o produto à farmácia, tendo este de ser transferido para as quebras. Em qualquer uma destas situações é necessário regularizar o documento recebido.

5.8. Prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é deveras importante, de modo a evitar a dispensa de medicamentos fora do prazo ou que expiram brevemente. Isto garante não apenas a segurança do doente mas também a sua confiança na farmácia e no farmacêutico. Por outro lado, este controlo rigoroso permite diminuir os custos, contornando o envio de produtos para quebras.

As validades dos produtos são conferidas aquando da receção das encomendas. O sistema informático apenas suporta a gravação de uma validade, ou seja, deverá indicar-nos a validade mais curta de determinado produto. Neste seguimento, altera-se a informação do prazo de validade quando o produto rececionado apresenta uma validade mais curta do que está descrito no sistema ou ainda quando não existe esse produto em *stock* na farmácia. No caso de a validade do produto recebido ser mais longa do que a inscrita no sistema, esta não é atualizada. Com este método gera-se um problema na atualização: depois de vendidos os produtos com prazo de validade mais curto, tem de haver uma forma de atualizar para a validade real do produto existente na farmácia. A solução encontrada é imprimir uma listagem de controlo de todos os produtos existentes na farmácia cuja validade expira nos três meses seguintes. Uma vez segregados os produtos cujo prazo termina nesse intervalo, é feita a devolução respetiva e são atualizados os prazos de validade no *Sifarma 2000*.

6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O farmacêutico, não apenas como profissional de saúde, mas também como cidadão e ser humano, deverá tratar todos os utentes e doentes de uma maneira ética e educada, sempre regido pelo CDOF, o qual nos diz que “o exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente” [8]. Entende-se que o farmacêutico não é um simples comerciante e que a farmácia comunitária não é um simples estabelecimento comercial. Mais importante do que os interesses económicos inerentes a qualquer profissão é a qualidade de vida dos doentes. Exige-se um atendimento personalizado e adaptado ao doente em causa, zelando sempre pela máxima satisfação das suas necessidades e segurança. O uso do medicamento é um ato pelo qual todos nós, cidadãos, somos responsáveis, sendo que, enquanto farmacêuticos, cabe-nos o papel de promover o seu uso correto e ajustado às necessidades pessoais de cada um.

Assim que comecei a realizar atendimento ao público - numa primeira fase acompanhada, numa segunda fase apenas com supervisão, e numa terceira e última fase com bastante liberdade - foi-me explicado o protocolo de atendimento próprio da Farmácia Coroa (Anexo I). No decorrer do meu estágio na Farmácia Coroa contactei com inúmeros doentes das mais diversas faixas etárias, de diferentes nacionalidades e com níveis de escolaridade muito distintos. Uma vez que os níveis socioculturais influenciam bastante a compreensão e captação por parte dos doentes de toda a informação que era providenciada, tentei adaptar a minha linguagem de maneira a que pudesse ser sempre compreendida - aprendi quando devia dizer, por exemplo, que a fluoxetina é um antidepressivo ou, alternativamente, um “medicamento para a cabeça”. Ao longo de todas as semanas de aprendizagem pude confirmar que o farmacêutico é tido como alguém de confiança, disponível e preocupado, pronto a esclarecer todas as dúvidas inerentes à toma de medicamentos.

Ainda segundo o CDOF, o farmacêutico de oficina tem o dever de: “colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos; assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização; dispensar ao doente o medicamento em cumprimento da prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo; assegurar, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços que presta, de harmonia com as boas práticas de farmácia” [8]. Tendo presentes estes deveres, fiz por promover um atendimento de qualidade, auxiliando no esclarecimento de dúvidas sobre os medicamentos em si, preocupações do doente, contraindicações e efeitos adversos, sempre que tal me era solicitado, recorrendo em caso de dúvida às fontes de informação que tinha disponíveis. Sempre que tal me era permitido, especialmente nos casos em que era a primeira vez que o doente iria utilizar determinado medicamento, deixei bem clara a posologia e via de administração - tanto verbalmente como recorrendo a etiquetas de posologia personalizadas para colar nas caixas dos medicamentos - bem como o modo de conservação, prontificando-me a responder a qualquer dúvida que surgisse, no momento do atendimento ou mais tarde. Nos parágrafos seguintes dou como exemplos algumas das situações com que me deparei ao longo do meu estágio.

Um doente idoso, portador de uma sonda nasogástrica, surgiu na farmácia, acompanhado pela mulher, tendo com ele uma receita de pantoprazol 40 mg, em comprimidos gastrorresistentes. Quando me apercebi da impossibilidade de deglutição, expliquei que os comprimidos que constavam na receita médica não poderiam ser esmagados pois perderiam parte das suas propriedades. Optei por reencaminhar o casal de novo para o Centro de Saúde (CdS), pois a meu ver aquela não seria a terapêutica mais adequada. Dias mais tarde, o mesmo senhor voltou à farmácia, desta vez com uma receita de sucralfato, suspensão oral.

Uma utente entrou na farmácia solicitando-me um “antibiótico para a gripe do marido”, pois este apresentava uma “febre alta”, apenas com um dia de evolução, encontrando-se a tomar Ben-U-Ron® 1000 mg e Cêgripe®. O meu papel nesta situação foi apenas alertar que se não resolvesse a febre dentro de três dias, deveria optar por ir ao médico; aconselhar MNF como beber muita água e ainda explicar que os antibióticos apenas funcionam com bactérias e que as gripes são causadas por vírus, tendo o cuidado de não utilizar uma linguagem científica difícil de compreender. Mais ainda, alertei que o próprio Cêgripe® já tem na sua composição paracetamol 500 mg, identificando aqui uma duplicação da terapêutica. Apelei ainda ao uso responsável do medicamento, tendo referido o problema das resistências aos antibióticos.

6.1. Programa VALORMED e Cartão SAÚDE

O programa VALORMED foi criado em 1999 - numa colaboração entre as farmácias, os distribuidores e a indústria farmacêutica - e, desde então, é responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, evitando que estes estejam acessíveis como os resíduos urbanos e que façam parte do designado lixo doméstico. Assim foi criado um processo autónomo de recolha e tratamento destes resíduos, de uma forma segura [9]. Na Farmácia Coroa estão disponíveis vários contentores onde podem ser depositados os medicamentos fora de uso e embalagens vazias. Sempre que um contentor se encontre cheio é pesado e preenchido com o nome da farmácia e código de faturação da ANF, bem como com assinatura do responsável pelo fecho daquele contentor.

Considero o Cartão SAÚDE, projeto levado a cabo pelas Farmácias Portuguesas, uma forma de interação farmacêutico-utente-medicamento. Este cartão demonstra-se vantajoso para a farmácia e para os utentes: por um lado, constitui uma forma de fidelização do utente à farmácia e ao farmacêutico (havendo até a possibilidade de associar o número do cartão à ficha do utente na farmácia) e, por outro lado, possibilita ao utente a acumulação de pontos nas suas compras, podendo posteriormente fazer o seu rebate através de vales de desconto, MNSRM, produtos de saúde e/ou bem-estar e serviços farmacêuticos.

7. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Segundo as BPF, a dispensa de medicamentos consiste num “ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação (RNM)” [4]. Os MSRM não estão à vista (nem podem ser publicitados) e exigem o aconselhamento e intermediação do farmacêutico ou outro profissional habilitado, o que considero extremamente importante para que se pratique um bom uso do medicamento.

7.1. Prescrição Médica

Uma receita médica ou prescrição médica é um “documento através do qual são prescritos, por um médico ou, nos casos previstos em legislação especial, por um médico dentista ou por um odontologista, um ou mais medicamentos”, segundo a definição apresentada no Estatuto do Medicamento [5]. São MSRM aqueles que preencham pelo menos um dos seguintes requisitos [5]: possam constituir um risco para a saúde do doente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, no caso de o seu uso ser feito sem vigilância médica; possam constituir um risco para a saúde do doente, quando usados para um fim diferente daquele a que se destinam, com frequência e em quantidades consideráveis; contenham substâncias ou preparações à base dessas substâncias cujas reações adversas e/ou atividade necessitem de aprofundamento científico; sejam administrados por via parentérica.

Uma prescrição por via eletrônica consiste na prescrição de medicamentos recorrendo a equipamentos informáticos, sendo que esta pode ser materializada ou desmaterializada. Como o próprio nome indica, a receita eletrônica materializada pressupõe uma impressão em papel dessa mesma prescrição. Já a receita eletrônica desmaterializada consiste numa receita sem papel, acessível e interpretável através de equipamentos eletrônicos. Por último, a prescrição por via manual é aquela que é efetuada através de um documento pré-impresso, em caso excepcionais devidamente justificados, como falência do sistema informático, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio e outras situações até um máximo de quarenta receitas por mês [10]. A prescrição médica obedece a várias regras estipuladas legalmente, nomeadamente a obrigatoriedade de inclusão da denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia, por exemplo, paracetamol 1000 mg comprimidos, blister, 20 unidades, de oito em oito horas. As receitas materializadas poderão conter até quatro medicamentos diferentes, com um máximo de duas embalagens por medicamento, não podendo o total de embalagens exceder as quatro unidades. Nas receitas desmaterializadas as regras aplicadas sobrepõem-se e constituem exceções os medicamentos em embalagem unitária e os medicamentos para dispensa ao público em quantidade individualizada [10]. Na prescrição de medicamentos comparticipados pode ser incluída a DCI, quando não existe para a substância ativa em causa um genérico comparticipado no mercado. Também pode dar-se o caso de o prescritor justificar tecnicamente a sua opção, baseada num dos seguintes fundamentos: exceção a) prescrição de medicamento com margem terapêutica estreita; exceção b) reação adversa prévia a um medicamento com a mesma substância ativa; exceção c) continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias. No que toca à exceção c), o medicamento prescrito poderá ser substituído por outro medicamento de preço inferior [10].

A partir do dia 15 de março do presente ano civil, sem prejuízo das exceções que permitem a receita manuscrita, é obrigatória a prescrição exclusiva através de receita eletrônica

desmaterializada para todas as instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) da região do Alentejo e para todas as entidades que tenham feito parte da primeira parte do processo; e a partir do dia 1 de abril do presente ano tal obrigação aplica-se a todo o SNS [11]. Este processo visa agilizar o ato da prescrição, dispensa e também de conferência de receituário. Com este novo modelo da prescrição eletrónica com desmaterialização é também alargado o conceito de receita, pois permitem-se agora tipologias de medicamentos cuja coexistência não era anteriormente admitida [10].

7.2. Validação da Prescrição Médica

Quando o farmacêutico recebe a prescrição médica é seu dever confirmar a sua validade e autenticidade. Para uma receita médica ser válida esta tem de conter [10]: número da receita; identificação do médico prescriptor; identificação do doente - nome e número de utente; local da prescrição e entidade financeira responsável. Quando se trata de uma receita materializada é necessária também a inclusão de [10]: data de prescrição e validade; DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão e número de embalagens; código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM), em cada linha de prescrição, o qual consiste num código que faz a correspondência a todos os medicamentos passíveis que serem adquiridos através daquela prescrição médica; e assinatura no médico prescriptor. Nos casos em que a receita é manual, a sua validação depende da colocação das vinhetas identificativas do médico prescriptor e do local e prescrição, bem como a identificação da exceção.

7.3. Processo da Dispensa

Os MSRM devem sempre ser dispensados aos doentes com as máximas atenção, precaução e compreensão. Cabe ao farmacêutico apelar para o cumprimento da terapêutica prescrita pelo médico, alertando o doente para possíveis efeitos secundários e contraindicações. O farmacêutico acede à prescrição médica através da sua apresentação física (receita materializada) pelo doente ou, em alternativa e nos casos da receita desmaterializada, da apresentação do cartão do cidadão, número da prescrição e código de acesso. A guia de tratamento é um documento pessoal e intransmissível do utente que, para além da informação acerca de medicamentos, posologia e preços, contém, nos casos da receita desmaterializada, o número da prescrição e códigos necessários à dispensa de medicamentos - código matriz, código de acesso, código do direito de opção. Ainda referente à receita desmaterializada, a guia de tratamento poderá ser impressa em papel quando solicitado pelo doente ou, ao invés disso, ser-lhe enviada para o telemóvel ou correio eletrónico [10].

No ato da dispensa de medicamentos com recurso à receita materializada ou receita manual, são impressos no verso da receita, informaticamente, os códigos identificadores dos medicamentos dispensados e outras informações como o valor das comparticipações, o número do lote e da receita, o organismo de comparticipação, entre outros. É solicitado ao

doente ou seu representante que assine a receita, demonstrando, ou não, o exercício do direito de opção. O farmacêutico deve carimbar, assinar e datar a receita médica, também no seu verso. Já na receita desmaterializada, nada é impresso e o direito de opção é demonstrado através da utilização do código de direito de opção, no ato da dispensa. Uma nova particularidade que surge com a receita desmaterializada é a possibilidade de o doente adquirir medicamentos da mesma receita em farmácias diferentes ou em momentos diferentes [10].

Na prática, o farmacêutico recebe a prescrição médica e ao ler o CNPEM procura perceber, junto do doente, qual é o medicamento por ele utilizado. Nos casos em que é a primeira vez que lhes é prescrita determinada terapêutica, é cedida informação acerca dos genéricos disponíveis, quando este possui direito de opção. Aquando do ato da dispensa é importante uma leitura cuidadosa e minuciosa da prescrição, não só para que seja possível a sua correta validação, mas também para garantir que todos os medicamentos são dispensados de uma forma eficaz, para que possam ser utilizados com a máxima segurança. Uma vez esclarecidas todas as dúvidas do doente e findado o atendimento, é-lhe entregue juntamente com os seus medicamentos a respetiva fatura, carimbada e assinada.

7.4. Tipos de Receita Médica: Especial, Restrita, Renovável

Os MSRM podem ser classificados como medicamentos de receita médica especial, medicamentos de receita médica restrita e reservada a certos meios especializados e medicamentos de receita médica renovável [5].

Estão sujeitos a receita médica especial os medicamentos que preencham uma das seguintes condições: contêm uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico; possam originar riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser usados para fins ilegais, quando usados de uma forma anormal; contêm uma substância alvo de precaução, pela sua novidade ou propriedades [5]. Os medicamentos cuja utilização está reservada a meios especializados requerem uma receita médica especial, por preencherem pelo menos um dos seguintes requisitos [5]: “destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública”; “destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios”; “destinarem-se a doentes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento”.

Os medicamentos de receita médica renovável são aqueles destinados ao tratamento de doenças crónicas ou tratamentos prolongados e podem ser adquiridos mais do que uma vez

sem necessidade de uma nova prescrição médica, desde que respeitando a segurança da sua utilização [5]. A receita médica renovável, no caso da receita materializada, pode conter até três vias, identificadas com 1ª, 2ª ou 3ª via, com um prazo de validade máximo de seis meses [10]. No caso da receita médica renovável desmaterializada, cada linha desta receita também vigora por seis meses [10], sendo que nela estão contidas e validadas até três vias.

7.5. Dispensa de Genéricos

Na Farmácia Coroa, tal como legislado, existem pelo menos três dos cinco medicamentos mais baratos idênticos em substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, pertencentes ao mesmo grupo homogêneo, isto é, três dos cinco genéricos mais baratos comercializados. É normalmente dispensado o medicamento de menor preço, salvo se o doente optar por outra alternativa. É dever do farmacêutico, aquando da dispensa, informar o doente sobre o medicamento comercializado que cumpra a prescrição com o valor mais baixo [10].

Durante o meu estágio pude observar dois grupos de pessoas bastante distintos: um primeiro grupo, geralmente mais envelhecido e mais afetado pela crise económica, muito adepto dos genéricos, nos quais confiam e compram regularmente, influenciados pelo menor valor monetário; um segundo grupo, mais jovem, que se recusa à compra de genéricos pois desconfiam do seu efeito terapêutico e/ou segurança. Sempre que lidava com esta última situação, procurava explicitar que um medicamento genérico apenas é aprovado para comercialização se se demonstrar equivalente ao seu medicamento de referência, tendo a mesma quantidade e qualidade de substâncias ativas e forma farmacêutica que o original.

7.6. Dispensa e Registo de Psicotrópicos

Os psicotrópicos exigem um controlo rigoroso aquando da sua dispensa. Ao recebermos na farmácia uma receita de um psicotrópico, se a processarmos automaticamente, o sistema informático surge com a indicação “PSI” a vermelho - estas prescrições têm exclusivamente psicotrópicos e não outros medicamentos. Aquando da dispensa, é obrigatório o preenchimento dos dados do doente e do adquirente, os quais podem ou não coincidir. Dados como nome e morada do doente e nome, morada, número e data de validade do bilhete de identidade ou cartão de cidadão e idade do adquirente são solicitados automaticamente pelo sistema informático. Finalizada a venda, para além da fatura habitual, é impresso mecanicamente e em duplicado o talão onde constam todos os dados referidos anteriormente. Ambas as cópias são guardadas na farmácia, numa pasta própria para o registo de psicotrópicos. No caso de a receita ser manual, é tirada uma fotocópia frente e verso, arquivada também na mesma pasta.

Face à constatação de várias disparidades na forma e frequência de envio da informação relativa aos psicotrópicos, o procedimento de registo foi harmonizado pelo INFARMED, tendo em conta o sistema informático disponível. Deste modo, mensalmente, até ao dia 8 de cada

mês, é enviado para o INFARMED, por correio eletrónico, esse mesmo registo onde constam as cópias das receitas manuais e também a lista das receitas dispensadas incluindo vários dados fornecidos automaticamente pelo *Sifarma 2000*: identificação do médico, número da receita, identificação do medicamento dispensado, quantidade dispensada, identificação e idade do adquirente [12]. Anualmente, até dia 31 de janeiro, é enviado também por correio eletrónico o registo das entradas e saídas dos psicotrópicos e estupefacientes [12].

7.7. Regimes de Comparticipação

Os medicamentos podem ser comparticipados segundo o regime geral ou o regime especial, sendo que este último se aplica a situações específicas que abrangem determinadas patologias e/ou grupos de doentes [13].

No regime geral de comparticipação, o Estado define quatro escalões distintos, os quais podem ser aplicados aos grupos e subgrupos farmacoterapêuticos definidos na Portaria nº 195-D/2015, de 30 de junho. Esses quatro escalões são [14]: Escalão A - 90% de comparticipação; Escalão B - 69% de comparticipação; Escalão C - 37% de comparticipação; Escalão D - 15% de comparticipação.

No regime especial de comparticipação temos duas situações muito comuns: Pensionistas abrangidos pelo regime especial - estas prescrições deverão sempre conter a letra “R” junto aos dados do doente ou, no caso de a receita ser manual, a vinheta da unidade de saúde ou local de prescrição é de cor verde, ao invés de azul [14]; doentes abrangidos por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função de patologia - nestas prescrições está contida a letra “O” junto aos dados do doente, sendo ainda obrigatória a inclusão do despacho que consagra esse mesmo regime, no campo da receita relativo à designação do medicamento [14]. É disponibilizada no *site* do INFARMED uma tabela que contém a patologia especial, o âmbito, a comparticipação e a legislação aplicável relativos a estes regimes especiais de comparticipação (Anexo II) [15].

A maioria das receitas dispensadas na Farmácia Coroa pertencem ao SNS, quer do regime geral, quer do regime especial. No entanto, existem outras entidades comparticipadoras que também vão surgindo, por exemplo, Sávica, SAMS, CTT, Bancários, entre outros seguros de saúde. Estes regimes de comparticipação não impedem que o doente usufrua da comparticipação do SNS, pelo contrário, habitualmente coexistem ambas as comparticipações. Aquando do processamento destas prescrições, é solicitada pelo sistema informático uma impressão em duplicado, pelo que deverá proceder-se a uma fotocópia da receita, para que nas duas seja impresso o verso - a original segue para o Centro de Faturação da ANF e a cópia para a entidade comparticipadora em causa. Nesta cópia deverá colar-se uma cópia do cartão de beneficiário ou, em alternativa, o número e validade do mesmo.

Existe em Portugal, desde 1998, um esforço conjunto entre o Ministério da Saúde e outras entidades do setor no sentido de implementar programas de controlo e prevenção da diabetes *mellitus* [16]. Pretende-se que os doentes procedam a uma autovigilância da doença, pelo que existe um protocolo especial de comparticipação para a diabetes. O Estado comparticipa em 85% as tiras-teste e em 100% as agulhas, seringas e lancetas destinadas aos doentes do SNS e subsistemas públicos [16]. As receitas médicas ao abrigo deste protocolo deverão conter apenas os medicamentos por ele abrangidos, sendo que são faturadas no sistema informático num organismo de comparticipação especialmente indicado para este protocolo.

7.8. Interação Farmacêutico-Médico

A cooperação entre profissionais de saúde revela-se de extrema importância no que diz respeito à otimização da terapêutica medicamentosa do doente. É importante que a comunicação entre os diferentes profissionais, neste caso entre médico e farmacêutico, seja clara, objetiva, de igual para igual, numa troca de opiniões e conhecimentos de maneira a esclarecer todas as dúvidas que possam surgir, tendo sempre como principal objetivo a qualidade de vida e promoção da saúde do doente. Durante o meu estágio foi-me permitido experienciar esta interação na primeira pessoa, a qual descrevo brevemente de seguida.

Uma doente chegou à farmácia com receitas prescritas na consulta que acabara de ter no CdS. Delas constavam Copalia® 160 (amlodipina 5 mg + valsartan 160 mg) e perindopril 2,5 mg + indapamida 0,625 mg. Esta doente apresentava-se confusa pois afirmava que até ao momento apenas tomava um comprimido por dia para a pressão arterial elevada, o Copalia®, e após uma breve conversa afirmava que o médico não a tinha informado que ia prescrever um novo medicamento. Perante esta situação, a Dr.ª Ana sugeriu-me que ligasse para o CdS para falar com o médico da doente. Com este telefonema o médico esclareceu-me que tinha aumentado de Copalia® 80 (amlodipina 5 mg + valsartan 80 mg) para Copalia® 160 e ainda adicionado perindopril + indapamida na sua dosagem mais baixa, pois a doente apresentou uma pressão arterial sistólica (PAS) de 180 mmHg aquando da consulta, o que despoletou a nova prescrição. Em suma, o médico confirmou a sua prescrição, justificando o seu motivo, referindo ainda que indicou à doente que deveria tomar os dois comprimidos de manhã, com “dois bons copos de água”. Findada a chamada telefónica, regressei para junto da doente e repeti-lhe toda a informação que já lhe tinha sido providenciada pelo médico.

8. Automedicação e Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM podem ser dispensados aos utentes, tal como o próprio nome indica, sem necessidade de uma prescrição médica. Neste seguimento, estes medicamentos não são comparticipados, salvo nos casos previstos na legislação que define o regime de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos [5]. Não tendo uma prescrição médica associada, podem ser comprados na farmácia e noutros estabelecimentos de venda de

produtos de saúde aprovados pelo INFARMED (por exemplo, parafarmácias), sempre com o aconselhamento adequado de um farmacêutico ou outro profissional devidamente habilitado.

Os produtos passíveis de automedicação, designados MNSRM, podem estar colocados de uma forma apelativa para os doentes, no entanto, uma vez que estes não são inócuos, nem deixam de ser medicamentos, nem de requerer especial atenção, os utentes da farmácia só lhes podem aceder por intercessão do farmacêutico, que irá prestar o devido aconselhamento ao doente e educá-lo para o seu uso correto e racional. Cabe ao farmacêutico apelar sempre ao uso racional do medicamento, solicitando sempre que possível o cumprimento MNF. Sempre que se faz a dispensa de um medicamento deve ter-se especial cuidado ao prestar informação ao doente sobre posologia, via de administração e duração do tratamento, ensinando o doente a perceber a altura em que deverá recorrer ao médico.

8.1. Situações passíveis de automedicação

O INFARMED disponibiliza no seu *site online* uma lista das situações passíveis de automedicação, atualizada pela última vez no ano de 2013 (Anexo III). Importa perceber que todas as situações que não constem deste documento requerem uma atenção especial, exigindo cuidados médicos. Nessas situações compete ao farmacêutico reencaminhar o utente para o médico.

O meu estágio realizou-se ainda no período do inverno, com a transição para a primavera, pelo que os quadros sintomáticos mais comuns consistiam em sintomas comuns de gripe e constipação, tosse e rouquidão, bem como rinorreia e congestão nasal. Nestes quadros é muito importante aconselhar a seguir MNF como a ingestão de bastante água, evicção de bebidas alcoólicas e tabaco, humedificação do ambiente e repouso. Quando as MNF não são suficientes, recorrem-se regularmente a medicamentos com uma associação de paracetamol e um anti-histamínico (por exemplo, Cêgripe®, Griponal® ou Antigrippine®), xaropes com substâncias como ambroxol ou carbocisteína (tosse com expetoração) ou dextrometorfano (tosse seca e irritativa), pastilhas para a garganta (contendo ou não um anti-inflamatório, por exemplo, flurbiprofeno), *sprays* nasais com água do mar, entre outros. É de extrema importância perceber, após o ato da dispensa, se o doente tem alguma dúvida relativamente ao tratamento e se compreendeu toda a informação transmitida pelo farmacêutico, solicitando-lhe que a repita pois só assim é possível confirmar que tudo foi compreendido corretamente.

8.2. Protocolos em automedicação - Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência (CE)

A Ordem dos Farmacêuticos (OF) disponibiliza um manual de apoio que visa auxiliar o farmacêutico na dispensa da contraceção de emergência (CE), comumente designada por “pílula do dia seguinte”. A CE é um método utilizado para evitar uma gravidez não desejada

após uma relação sexual desprotegida ou em caso de falha do método contraceptivo. É importante saber que apenas constitui uma segunda linha na prevenção primária da gravidez não desejada e que é o único método que pode ser utilizado para prevenir a gravidez após a relação sexual [17].

A intervenção do farmacêutico deve desenrolar-se de modo a que se promova um uso correto, seguro e efetivo da CE, sendo que esta intervenção deverá processar-se, se possível, de uma forma mais privada, no gabinete de atendimento. No manual de apoio da OF é disponibilizado um fluxograma bastante elucidativo de todo o processo de dispensa da CE (o qual não coloco em anexo pois a sua reprodução não é autorizada). Neste fluxograma constam critérios de inclusão (a relação sexual desprotegida foi há menos de 72 horas), bem como critérios de exclusão (relação sexual não protegida no mesmo ciclo menstrual, uso de CE no mesmo ciclo menstrual, hipersensibilidade à substância ativa, entre outros). Para além destes critérios, existem outros patamares que remetem a uma referenciação ao médico [17].

No decorrer do meu estágio fiz a dispensa de Norlevo® (levonorgestrel 1,5 mg), com a ajuda da Dr.^a Ana, que fez questão de me elucidar para a existência de um protocolo de atendimento relativamente à CE. Infelizmente, este protocolo é bastante difícil de seguir pois é mais comum que a CE seja adquirida por homens e não por mulheres, os quais não sabem como responder à maior parte das questões relevantes que ditam a necessidade, ou não, deste medicamento. Como a CE é um MNSRM, e nenhuma farmácia se pode recusar à dispensa de um medicamento deste tipo, o utente acaba sempre por comprar a CE, sem que se apure se esta é realmente necessária.

Em todos os casos devem ser fornecidas informações e aconselhamento sobre a CE (alguma desta informação está contida na informação científica do *Sifarma 2000*), nomeadamente os seguintes aspetos: posologia, efeitos secundários mais relevantes, necessidade de repetir a toma no caso de vômitos, entre outros. Uma vez mais, o farmacêutico deve apelar ao uso racional do medicamento, reforçando que a CE não é um método contraceptivo e não deve ser tomada como tal, nem protege de doenças sexualmente transmissíveis.

9. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

O concelho de Góis, caracterizado como um meio pequeno e relativamente afastado de grandes cidades (situa-se a cerca de 45 km de Coimbra), não possui público para todas as categorias de produtos de saúde, sobretudo se considerarmos nutrição infantil e dermocosmética. Compreende-se que assim o seja pois a população é caracteristicamente envelhecida e bastante afetada pela crise económica, dirigindo os recursos que tem disponíveis para a compra de medicamentos essenciais, descurando os restantes produtos de saúde. Embora pessoalmente não possa enumerar um grande número de aconselhamentos e dispensa de outros produtos de saúde, foi-me facultada informação, tanto escrita como

verbal, pela Dr.^a Ana, acerca destes outros produtos. Ressalvo que, de todas as categorias, as mais comuns na Farmácia Coroa são os MUV e os suplementos alimentares. Apesar de muitos itens não apresentarem grande rotatividade na farmácia, esta apresenta no seu *stock* alguns artigos das diferentes categorias, as quais vou referir brevemente de seguida.

9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto cosmético pode ser definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [18]. Com esta definição podemos perceber que aqui se incluem champôs, géis de banho, cremes de rosto e de corpo, desodorizantes, bálsamos labiais, colutórios, dentífricos, desodorizantes e mais uma panóplia inumerável de produtos.

9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, também designados por produtos dietéticos para alimentação especial, constituem “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” [19]. O único produto que possa ser enquadrado nesta categoria que vendi durante o período do estágio foi Fresubin® *Energy Drink*, o qual é descrito como uma nutrição oral indicada para doentes em risco de desnutrição. Este produto pode ser tomado como nutrição complementar ou como nutrição completa [20].

9.3. Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis, tal como os restantes artigos de puericultura, não são, de todo, os produtos de saúde que mais se vendem na Farmácia Coroa. Estão dispostos nas prateleiras exteriores alguns leites em pó, farinhas e boiões, formando uma secção de nutrição infantil. Em todo este campo dos produtos dietéticos infantis pude contar com a ajuda e conhecimento da Dr.^a Ana, que brevemente clarificou algumas noções básicas da nutrição infantil, reforçando a ideia de que o leite materno é um alimento nutritivo, completo e muito importante nos primeiros meses de vida de um bebé.

9.4. Suplementos alimentares e dietoterapia

Suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes” [21]. Existem uma particularidade a ter em conta neste tipo de produtos, já que são regulados não pelo INFARMED mas sim pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

A Farmácia Coroa tem ao dispor dos seus clientes algumas gamas de suplementos alimentares, trabalhando com marcas comerciais como Advancis® e Absorvit®, para além de algumas outras marcas mais conhecidas pelos utentes graças à publicidade, e ainda outras de maior rotatividade. São dispensados regularmente suplementos que visam combater alterações gastrointestinais como obstipação e flatulência; vitaminas e minerais na complementação de uma alimentação saudável e outros suplementos que visam coadjuvar terapêuticas usadas em patologias oftálmicas, das articulações, entre outras. Quanto a dietoterapia, são comumente dispensados produtos da marca Easyslim®, quer suplementos alimentares (drenantes, anticelulíticos e outros), quer produtos de alimentação propriamente dita (gelatinas, batidos, sopas, cereais e outros).

9.5. Medicamentos de uso veterinário

Ao contrário de farmácias situadas em grandes cidades e outros meios mais povoados e industrializados, a Farmácia Coroa mantém um público considerável no que respeita aos MUV. Também os MUV, tal como os suplementos alimentares referidos no tópico anterior, são regulamentados pela DGAV. Por diversas vezes vendi e forneci instruções de utilização de desparasitantes externos (coleiras e pipetas) e internos (comprimidos e soluções orais) para animais de companhia, sendo que estas foram as situações mais comuns. Também são regularmente dispensados outros tipo de produtos como Anima Strath® (suplemento fortificante), Terramicina® pó solúvel ou Mastidina® pomada. Pontualmente são também vendidos contraceptivos orais, champôs, entre outros.

9.6. Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-lei nº 145/2009, de 17 de junho, um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da conceção.” [22]. Pretendem, portanto, atingir fins semelhantes aos dos medicamentos

(prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana), mas através de processos que não sejam nem farmacológicos, nem metabólicos, nem imunológicos [23].

Estes produtos estão divididos em classes e essa classificação é feita segundo a vulnerabilidade do corpo humano, assentando em quatro classes: classe I, dispositivos de baixo risco; classe IIa e IIb, dispositivos de médio risco, sendo os de classe IIa de baixo médio risco e os de classe IIb de alto médio risco; e classe III, dispositivos de alto risco [22]. Este nível de risco é calculado com base em quatro fatores: a duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto ou longo prazo), a invasibilidade do corpo humano, a anatomia afetada pela utilização e os potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico [23]. O INFARMED disponibiliza no seu *site* uma extensa lista de dispositivos médicos agrupados por classe, subdivididos por função [23].

10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Coroa

O farmacêutico possui um papel fulcral e ativo na prestação de cuidados de saúde aos doentes, contribuindo significativamente para a promoção da saúde e melhoria da qualidade de vida. Numa sociedade que se tem demonstrado cada vez mais sedentária e apegada a estilos de vida menos saudáveis, é urgente uma promoção de bons hábitos de alimentação e de estilo de vida, mostrando aos doentes que é possível prevenir a doença através da adoção de MNF. A Farmácia Coroa disponibiliza aos seus utentes diversos serviços para além do habitual atendimento e dispensa de medicamentos. Afixada na farmácia, em mais do que um local, está uma tabela informativa dos serviços prestados, bem como os seus honorários: *check* saúde glicémia capilar, pressão arterial, colesterol total e triglicéridos, teste de gravidez; consultas de nutrição e consultas de podologia. Pontualmente existem também outros serviços ao utente, como é por exemplo o caso de rastreios auditivos.

10.1. *Check* Saúde

São efetuadas várias medições na Farmácia Coroa. Medições antropométricas como a medição do peso e altura não são cobradas ao utente, sendo que este tem ao seu dispor os equipamentos corretos para proceder (ele próprio, excetuando os casos em que solicita ajuda do farmacêutico) à medição. Já as medições de parâmetros bioquímicos, estas acarretam um custo para o utente.

Aquando do estágio efetuei, por diversas vezes, a avaliação de valores de glicémia capilar, colesterol total e triglicéridos, sempre de acordo com um procedimento normalizado. Todas estas situações tiveram lugar no gabinete de atendimento personalizado (um local onde estão reunidas boas condições de luminosidade, temperatura e privacidade), onde procurei ter sempre o cuidado de me apresentar ao utente, convidando-o a sentar-se. Inicialmente, enquanto preparava o material, introduzia uma pequena conversa com o doente, tentando perceber o que o motivava a medir os parâmetros, quais as suas dúvidas e preocupações e

que patologias apresentava, designadamente diabetes *mellitus* (DM), hipertensão arterial (HTA) e/ou hipercolesterolemia. Terminado o procedimento, acompanhava o utente ao balcão de atendimento, onde eram cobrados os honorários do serviço prestado (geralmente com IVA a 0%) e entregue a fatura.

O primeiro serviço ao utente que realizei foi a medição da pressão arterial e, ao longo do estágio, foi exatamente este procedimento que executei com maior frequência. Os valores de referência estão expressos na Tabela 2, segundo norma de orientação clínica (NOC) da Direção Geral da Saúde (DGS) [24].

Tabela 2. Valores de referência e classificação da hipertensão arterial (HTA) [24].

	Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg)	Pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg)
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA Grau 1	140-159	90-99
HTA Grau 2	160-179	100-109
HTA Grau 3	>180	>110

A forma de abordagem do doente é diferente consoante este tenha HTA diagnosticada ou não: em caso positivo, apelar à adesão à terapêutica, à manutenção de MNF (por exemplo, a redução da ingestão de sal e a prática regular de exercício físico) e também à medição regular da pressão arterial na farmácia; em caso negativo, se os valores se demonstrarem elevados, frisar também as alterações ao estilo de vida e, se for caso disso, reencaminha o doente para o médico, para que possa ser avaliado com base nos registos do farmacêutico. Há também que ter em conta que um resultado alterado não é suficiente para o diagnóstico de HTA.

A diabetes *mellitus* é uma das doenças crónicas mais prevalentes em Portugal e isso reflete-se na quantidade de doentes que vai à farmácia para medir os níveis de glicémia capilar no sangue. A medição deste parâmetro é feita através de colheita de uma amostra de sangue capilar total, recorrendo a uma picada na parte lateral do dedo. Esta é uma técnica realizada em condições de assepsia, pelo que as luvas constituem material obrigatório e essencial. Os valores de referência estão expressos na Tabela 3, segundo NOC da DGS, sendo que estes variam consoante a situação seja de jejum ou pós-prandial (duas horas após a refeição) [25].

Tabela 3. Valores de referência para a glicémia capilar em jejum e pós-prandial, nos doentes com e sem diabetes *mellitus* (DM) [25].

	Glicémia capilar em jejum (mg/dL)	Glicémia capilar pós-prandial (mg/dL)
Doente não diabético	<110	<140
Doente diabético	<126	<200

Terminada a medição e determinado o valor, este é registado no cartão pessoal do doente. Averigua-se a existência de dúvidas e aconselham-se MNF (fazendo especial menção aos açúcares, que não estão apenas presentes nos doces, como julga a maioria dos doentes), de modo a prevenir ou tratar da melhor forma a doença, apelando sempre à adesão à terapêutica.

O procedimento para medição do colesterol total é em todos os passos idêntico ao da medição da glicémia capilar. Já nos triglicéridos, a diferença surge na desinfeção do dedo do doente, que aqui está ausente pois o valor pode ser alterado. Utiliza-se o mesmo aparelho para medir estes dois parâmetros, contudo, as tiras de teste são diferentes e o aparelho requer uma calibração prévia, consoante o que vamos medir. Nestes dois parâmetros há também a particularidade que a quantidade de sangue necessária é maior. Resta ainda mencionar que enquanto a medição do colesterol total é quantitativa, a dos triglicéridos é apenas qualitativa (indica apenas se o valor está ou não elevado). Como referência, sabemos que o colesterol total deverá ser mantido abaixo de 190 mg/dL [26]. Quando este valor é atingido, especialmente ultrapassando os 200 mg/dL, o doente é reencaminhado para o médico. No caso de se tratar de um doente já medicado, apela-se uma vez mais à importância da adesão à terapêutica, quer farmacológica, quer não farmacológica - é importante manter uma dieta pobre em gorduras e rica em fibras, bem como a prática regular de exercício físico.

As patologias mencionadas anteriormente constituem uma tríade, infelizmente bastante comum, que leva a um aumento significativo do risco cardiovascular. É função do farmacêutico o apelo exaustivo a MNF e ao cumprimento da terapêutica medicamentosa, contribuindo para a prevenção e tratamento destas mesmas doenças, esperando um impacto positivo na qualidade de vida dos doentes.

10.2. Consultas de Nutrição

As consultas de nutrição são realizadas todas as quartas-feiras à tarde. Desloca-se à farmácia a nutricionista, Dr.^a Ana Carvalho, que propõe aos doentes um plano alimentar regado e personalizado, avaliando a sua evolução de semana para semana. Cabe à farmácia, no fim da

consulta, dispensar os produtos aconselhados pela Dr.^a Ana Carvalho, que podem ser drenantes, suplementos alimentares ou produtos dietéticos.

10.3. Consultas de Podologia

As consultas de podologia decorrem sensivelmente uma vez por mês ou num menor espaço de tempo, se a afluência e procura dos utentes assim o exigir. Desloca-se à farmácia a podologista, Dr.^a Ana Miguel Póvoa, a fim de investigar, prevenir, diagnosticar e tratar, se assim a situação o exigir, as alterações que afetam o pé e as suas consequências para o doente.

11. Preparação de Medicamentos

O farmacêutico é, por excelência, o especialista do medicamento. Para além de o saber aconselhar e providenciar informação científica acerca de contraindicações, efeitos adversos, farmacocinética e farmacodinâmica, é ainda conhecedor de diversas técnicas de manipulação e de tecnologia farmacêutica. Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, sendo que as definições de fórmula magistral e preparado oficial já se encontram explícitas neste relatório [27]. Os medicamentos manipulados surgiram no sentido de colmatar falhas apresentadas pela indústria, dando a possibilidade de responder às exigências terapêuticas de um doente em particular. Com o passar dos anos e com a crescente industrialização do medicamento, são cada vez menos as vezes em que é necessário recorrer à manipulação, apesar disso, esta continua a desempenhar um importante papel, por exemplo, na adaptação pediátrica de alguns medicamentos. Durante os meus meses de estágio na Farmácia Coroa foram poucas as situações que surgiram, ainda assim, explicitarei esses casos de seguida.

11.1. Manipulação, registo, cálculo do PVP e comparticipação dos medicamentos manipulados

A manipulação de medicamentos deverá estar sempre de acordo com as boas práticas de manipulação, de modo a que o farmacêutico possa assegurar-se das segurança e qualidade da preparação [27]. Para que a qualidade do medicamento seja garantida é essencial o estabelecimento de procedimentos gerais e específicos, o registo de todos os dados relativos à preparação e controlo, bem como as verificações necessárias (saliento a verificação das características organoléticas, a conformidade com a monografia genérica da FP da respetiva forma farmacêutica e a quantidade dispensada) [4].

Na Farmácia Coroa é mantido um arquivo com o registo das preparações efetuadas, substâncias utilizadas e respetivos lote e validade, modo de preparação (normalmente é anexada a monografia do FGP que serviu de suporte à preparação), dados do utente e do médico prescriptor, cópia do rótulo fornecido e o cálculo do PVP. Quanto às matérias-primas, estas estão acompanhadas de um boletim analítico que comprova o cumprimento de todos os

requisitos e é também guardado um registo dos movimentos resultantes da preparação de medicamentos manipulados.

A Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem [28]. A comparticipação dos medicamentos manipulados é feita quando surge uma de três situações [29]: “inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida”; “existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente”; “necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria”. Os medicamentos manipulados passíveis de comparticipação estão listados no anexo do Despacho nº 18694/2010, de 18 de novembro, sendo essa comparticipação de 30%.

11.2. Exemplos práticos

Passo agora a descrever brevemente a preparação de um dos medicamentos manipulados dos quais fui incumbida, sob a supervisão da Dr.^a Ana Coroa ou do Dr. Joel Teixeira. Em todos estes casos foi feita a rotulagem do medicamento, atribuindo-lhe o prazo de validade adequado, o seu acondicionamento no material de embalagem adequado e foi também entregue um folheto informativo ao utente. Todos os medicamentos que preparei durante o meu estágio foram validados pela Dr.^a Ana, no papel de DT, sendo que todas as regras de segurança no laboratório foram tidas em conta e, por isso, respeitadas.

Um doente chegou à farmácia apresentando uma receita de um manipulado: ácido salicílico 5 g, propionato de clobetasol 30 mg e vaselina q.b.p. (quanto baste para) 100 g. Após conversa com o doente, este referiu que a pomada prescrita pelo médico fazia parte da sua terapêutica da psoríase. Ao perceber que se tratava de uma pomada de ácido salicílico a 5% com a adição de 30 g de propionato de clobetasol (Dermovate[®] 0,5 mg/g), também neste caso consultei o FGP, desta vez a monografia A.I.1.. Todas as monografias do FGP são semelhantes quanto ao tipo de informação que contêm, pelo que, tal como no já descrito no exemplo anterior, também neste documento surgiam diversas informações. O medicamento foi dispensado em boião plástico, juntamente com o folheto informativo disponibilizado no FGP. Foi elaborada arquivada na farmácia a ficha de preparação do medicamento manipulado.

12. Posto Farmacêutico Móvel de Serpins dependente da

Farmácia Coroa

Um PFM é definido como um estabelecimento destinado à dispensa ao público de medicamentos e produtos de saúde, a cargo de um farmacêutico e dependentes de uma farmácia, podendo estes ser instalados em locais onde não exista uma farmácia ou PFM a

menos de 2 km em linha reta [30]. Cada farmácia pode deter um máximo de quatro PFM, sendo o INFARMED a entidade responsável por definir, em relação a cada PFM, a respetiva área geográfica de atuação [30]. A Farmácia Coroa possui um PFM em Serpins, tal como já tenho referido ao longo deste relatório, sob a responsabilidade do Dr. Joel Teixeira. Um PFM é muito similar a uma farmácia, tanto no aspeto exterior como no aspeto interior. No PFM de Serpins existe uma “cruz branca” iluminada sempre que este se encontra em funcionamento e este está aberto ao público todos os dias. O PFM de Serpins tem um *stock* próprio (de onde se efetuam e recebem várias transferências da Farmácia Coroa) e está munido com um computador equipado com o *Sifarma 2000*, leitor ótico de código de barras, fotocopiadora e impressora de etiquetas, de modo a que a população abrangida pelos seus serviços possa usufruir de condições o mais próximas possível com as de uma farmácia. Também no PFM se efetuam e recebem encomendas diárias para reposição do seu *stock*.

13. Contabilidade e Gestão

Durante o meu estágio na Farmácia Coroa tive a oportunidade de me familiarizar com vários documentos contabilísticos, alguns dos quais já mencionados ao longo deste relatório. Diariamente lidei com faturas, recibos, guias de remessa, notas de devolução e notas de crédito, aprendendo como de deve proceder ao receber estes documentos e onde os arquivar na farmácia.

13.1. Processamento de receituário e faturação

Desde muito cedo no meu estágio que me foram dadas noções acerca de todo o processo de conferência do receituário. Para além da verificação inicial da receita, aquando do atendimento, é feito um processamento posterior do receituário para que este seja mais tarde enviado às entidades competentes. Só com este processo é que a farmácia poderá receber o reembolso da comparticipação dos MSRM que faturou durante o mês. O processamento do receituário tem um carácter mensal e segue uma série de passos que explicitarei de seguida.

Primeiramente, as receitas são separadas por organismo de comparticipação. De seguida, separam-se por lote e, por último, ordenam-se as receitas do número um ao trinta. Todas estas informações estão visíveis na impressão que consta no verso da receita. Após esta divisão, é necessário proceder à verificação da receita, dando especial atenção a: organismo de comparticipação; exceções aplicadas; assinatura do médico; assinatura do utente; validade e concordância entre o medicamento prescrito e o medicamento dispensado. Uma vez confirmados todos os parâmetros, as receitas são carimbadas, datadas (com o dia da dispensa dos medicamentos) e rubricadas. Quando um lote está completo, é impresso o seu verbete de identificação de lote, onde constam informações como o nome e código da farmácia, o mês e ano correntes, a entidade, o código e nome do organismo de comparticipação, o tipo e número de lote, o número de receitas e de etiquetas e ainda os

valores pagos pelo utente e valor a pagar pela entidade. Após a impressão, o verbete é carimbado e anexado ao lote de receitas que lhe diz respeito.

Já no final do mês, após o fecho de faturação e após completados e reunidos todos os lotes, chega o momento de imprimir a fatura (onde está descrito o valor a ser reembolsado) e a relação resumo de lotes (onde surgem os valores discriminados por lote). Estes dois documentos são impressos em quadruplicado, sendo que apenas a quarta cópia é arquivada na farmácia. As receitas comportadas pelo Sistema Nacional de Saúde são recolhidas pelos correios a partir do dia cinco do mês seguinte e seguem para ACSS - Administração Central do Sistema de Saúde, Centro de Conferência de Faturas, na Maia. As receitas relativas a outros organismos de comparticipação são enviadas através de correio registado com aviso de receção até ao dia oito do mês seguinte, para a ANF, Faturação a Entidades. Com estas receitas segue também um “documento para a ANF” (assim mesmo denominado) em duplicado, sendo que uma das cópias é devolvida à farmácia, assinada e carimbada. Finalmente, é recebido pela farmácia o valor das comparticipações, excetuando os casos em que as receitas não estão em conformidade com o pretendido. Nesses casos, as receitas não conformes são devolvidas à farmácia juntamente com um documento que explicita o motivo na sua não-aceitação. Na Farmácia Coroa as receitas são conferidas por mais do que um operador, com o intuito de minimizar o erro humano aquando da verificação. Contudo, e apesar desta técnica, existem algumas receitas devolvidas à farmácia, sendo que o valor de comparticipação não reembolsável ronda a ordem das dezenas de euros, por mês.

14. Considerações Finais

A meu ver, é extremamente importante esta etapa de consolidação de conhecimentos em que consiste o estágio curricular do MICF. Os bancos da faculdade enchem-nos de valioso saber ao longo de cinco anos das nossas vidas e é nesta etapa final que podemos aplicar na prática parte do que nos foi transmitido. Há ensinamentos que advêm apenas com a experiência e com o exercício diário e é desta maneira que chegamos ao real mundo do farmacêutico, compreendendo a sua importância no quotidiano de tantas pessoas. O farmacêutico é símbolo de saber, de respeito, de confiança e de compreensão. Com o meu estágio senti que realmente podemos, incluindo-me no papel de farmacêutica que brevemente serei, fazer a diferença na vida dos doentes, promovendo a saúde, apelando a um uso responsável do medicamento, otimizando recursos e implementando um estilo de vida cada vez mais saudável.

A Farmácia Comunitária surpreendeu-me muito, a nível positivo. Foi como uma certificação de que o farmacêutico é um profissional multifacetado, com competências exímias em diversos níveis, com conhecimentos em distintas áreas da saúde e com responsabilidades em diferentes níveis de atuação. Foi com muito gosto que cheguei ao final do meu estágio na Farmácia Coroa. Foi todo um processo de aprendizagem, não apenas a nível científico e profissional, mas também a nível deontológico e social. Devo agradecer à minha orientadora do estágio, Dr.^a Ana Campos Coroa, e sua restante equipa, por tão bem me terem acolhido no espaço da farmácia, por toda a confiança e por todos os ensinamentos.

15. Referências Bibliográficas

- [1] Decreto-Lei nº 172/2012, de 1 de agosto: Diário da República, Série II, nº 148 de 1 de agosto de 2012.
- [2] Portaria nº 277/2012, de 12 de setembro: Diário da República, Série I, nº 177 de 12 de setembro de 2012.
- [3] Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, “Regime Jurídico das Farmácias de Oficina”: Diário da República, Série I, nº 168 de 31 de agosto de 2007.
- [4] Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, “Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF)”, Edição nº 3 de 2009.
- [5] Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, “Estatuto do Medicamento”: Diário da República, Série I, nº 167 de 30 de agosto de 2006.
- [6] Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos”: Diário da República, Série I-A, nº 18 de 22 de janeiro de 1993.
- [7] “Saiba mais sobre: psicotrópicos e estupefacientes. Publicação nº 22, abril de 2010, INFARMED,” [Online]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS_SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf. [Acedido em 11 de abril de 2016].
- [8] Decreto-Lei nº 288/2001, de 10 de novembro, “Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos”: Diário da República, Série I-A, nº 261 de 10 de novembro de 2001.
- [9] “Valormed,” [Online]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5>. [Acedido em 21 de abril de 2016].
- [10] Portaria nº 224/2015, de 27 de julho. Diário da República, Série I, nº 144 de 27 de julho de 2015.
- [11] Despacho nº 2935-B/2016, de 25 de fevereiro: Diário da República, Série II, nº 39 de 25 de fevereiro de 2016.
- [12] Circular Informativa nº 166/CD/100.20.200, de 15 de setembro de 2015, “Registos de Psicotrópicos e Estupefacientes”: INFARMED, 2015.
- [13] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS. [Acedido em 4 de maio de 2016].
- [14] Portaria nº 195-D/2015, de 30 de junho: Diário da República, Série I, nº 125 de 30 de junho de 2015.
- [15] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina. [Acedido em 4 de maio de 2016].

- [16] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/PROGRAMA_CONTROLO_DIABETES_MELLITUS. [Acedido em 4 de maio de 2016].
- [18] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. [Acedido em 21 de abril de 2016].
- [19] Decreto-Lei nº 216/2008, de 11 de novembro: Diário da República, Série I, nº 219 de 11 de novembro de 2008.
- [20] “Labesfal Farma,” [Online]. Disponível em: <http://www.labesfalfarma.pt/site/produto/fresubin-energy-drink/>. [Acedido em 21 de abril de 2016].
- [21] Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho: Diário da República, Série I-A, nº 147 de 28 de junho de 2003.
- [22] Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho: Diário da República, Série I, nº 115 de 17 de junho de 2009.
- [23] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO/DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA. [Acedido em 21 de abril de 2016].
- [24] Norma de Orientação Clínica nº 016/2011, de 29 de setembro de 2011 (Atualização a 19 de março de 2013), “Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial”: Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde.
- [25] Norma de Orientação Clínica nº 002/2011, de 14 de janeiro de 2011, “Diagnóstico e Classificação da Diabetes *Mellitus*”: Direção-Geral da Saúde, Ministério da Saúde.
- [26] Norma da Direção-Geral da Saúde nº 019/2011, de 28 de setembro de 2011 (Atualização a 30 de julho de 2015), “Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto”: Direção-Geral da Saúde.
- [27] Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, “Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados”: Diário da República, Série I-A, nº 95 de 22 de abril de 2004.
- [28] Portaria nº 769/2004, de 1 de julho: Diário da República, Série I-B, nº 153 de 1 de julho de 2004.
- [29] Despacho nº 18694/2010, de 18 de novembro, “Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respetiva lista”: Diário da República, Série II, nº 242 de 16 de dezembro de 2010.
- [30] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/POSTOS_FARMACEUTICOS_MOVEIS. [Acedido em 21 de abril de 2016].

Capítulo II: Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar, Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.

1. Introdução

O farmacêutico afirma-se um profissional verdadeiramente multifacetado, tendo ao seu encargo inúmeras responsabilidades e funções no âmbito das suas diversas áreas profissionais. É deveras importante que, como estudantes e alunos do MICEF, possamos tomar consciência de todo o trabalho desenvolvido nas diferentes áreas de atuação abrangidas por esta tão nobre profissão, sendo que para isso necessitamos de estar inseridos na sua prática diária. É neste seguimento que o estágio curricular nos proporciona uma experiência verdadeiramente enriquecedora, incutindo-nos uma constante procura de saber e de promoção da saúde do próximo.

O presente relatório tem em vista a descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar decorrido no Centro Hospitalar do Médio Tejo, E.P.E. (CHMT), bem como o percurso que efetuei sob a orientação técnica da Dr.^a Carla Oliveira e sua equipa, que me mostraram como ser farmacêutico hospitalar é tão desafiante. O estágio decorreu de 20 de abril a 17 de junho de 2016, em duas das três unidades que constituem o CHMT: Hospital Rainha Santa Isabel - Torres Novas, onde passei cinco semanas e meia; e Hospital Dr. Manuel Constâncio - Abrantes, onde estive três semanas. Para além destas duas unidades, o CHMT é também constituído pelo Hospital Nossa Senhora da Graça - Tomar.

2. Definição, Competências e Organização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os serviços farmacêuticos hospitalares (SFH) são comumente designados por farmácia hospitalar (FH), como sinónimo. Segundo o Decreto-lei nº 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, o qual consiste no regulamento geral da farmácia hospitalar, designa-se por farmácia hospitalar o “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber” [1]. Há que ter em conta que os SFH constituem departamentos com autonomia técnica e científica, embora estejam sempre sujeitos à orientação geral dos órgãos de administração do hospital, perante os quais respondem pelo seu exercício [1, 2]. É através dos SFH que se promovem a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, assegurando a terapêutica medicamentosa aos doentes, integrando as diversas equipas de cuidados de saúde e promovendo ações de investigação científica e de ensino [2].

2.1. Responsabilidades

Tendo em conta o Manual da Farmácia Hospitalar, do Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, os SFH têm a seu cargo várias responsabilidades [2]: gestão do medicamento (seleção, aquisição, armazenamento e distribuição) e gastos associados; gestão de outros produtos farmacêuticos como dispositivos médicos e reagentes, entre outros; implementação e monitorização da política de medicamentos, definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT); gestão dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração, bem como outros medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios.

2.2. Funções

Para além das responsabilidades explicitadas no tópico anterior, os SFH têm também diversas funções, entre as quais [2]: seleção e aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos; aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como outros medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios clínicos; produção de medicamentos - farmacotecnia; análise e verificação de matérias-primas e produtos acabados; distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde; participação em Comissões Técnicas; Farmácia Clínica, Farmacocinética, Farmacovigilância e a prestação de Cuidados Farmacêuticos; colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos; participação nos Ensaio Clínicos; colaboração na prescrição de Nutrição Parentérica e sua preparação e/ou reconstituição; informação sobre medicamentos; e desenvolvimento de ações de formação.

3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.

3.1. Contextualização do Centro Hospitalar Médio Tejo, E.P.E.

O CHMT integra três unidades hospitalares, localizadas em Abrantes (Hospital Dr. Manoel Constâncio), Tomar (Hospital Nossa Senhora da Graça) e Torres Novas (Hospital Rainha Santa Isabel). O CHMT tem uma área de influência que engloba 15 concelhos, servindo uma população de cerca de 266 mil habitantes [3].

O CHMT foi criado através do Decreto-lei nº 93/2005, de 7 de junho, que transformou as anteriores sociedades anónimas, S.A., nas atuais entidades públicas empresariais, E.P.E., sendo que os seus estatutos foram aprovados no Decreto-lei nº 233/2005, de 29 de dezembro [3]. Sendo um Centro Hospitalar, nem todas as unidades possuem os mesmos serviços e as mesmas valências, sendo que estes estão distribuídos de acordo com o definido no Anexo IV [4]. Em 2012 foi iniciado um processo de centralização dos SFH das três unidades num único

[5], de forma a otimizar os cuidados de saúde prestados aos doentes e rentabilizar os recursos disponíveis, sem descurar a qualidade do serviço prestado anteriormente. Deste modo, na unidade de Abrantes está localizada a farmácia central, sendo que nas unidades de Tomar e de Torres Novas funcionam farmácias designadas piloto, as quais abrangem um menor carga de trabalho.

3.2. Localização

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de trabalhar com duas equipas distintas - a de Torres Novas e a de Abrantes - e, conseqüentemente, conhecer dois espaços físicos diferentes onde se localizam os SFH. Em ambos os casos, verifiquei a concordância da organização espacial com o Manual da Farmácia Hospitalar [2]: facilidade de acesso externo (saída para o exterior bastante próxima) e interno (proximidade de sistemas de circulação vertical, neste caso de elevadores), setor de distribuição de medicamentos em ambulatório junto da circulação normal de doentes, tendo entrada exterior aos serviços farmacêuticos e implantação de todas as áreas, incluindo armazéns, no mesmo piso.

3.3. Organização

Na unidade de Torres Novas, os SFH apresentam as seguintes áreas, dispostas no mesmo piso: zona de ambulatório com sala de espera, copa, armazém, sala de distribuição / técnicos, sala de reembalagem / assistente operacional, vestiários e instalações sanitárias, gabinete das farmacêuticas, gabinete da direção técnica, serviços administrativos, biblioteca / sala de arquivos, câmaras frigoríficas, Unidade de Preparação de Medicamentos Citotóxicos (UPMC); zona de receção de encomendas e cais.

Na unidade de Abrantes, as áreas eram as seguintes, também localizadas no mesmo piso: zona de ambulatório com cadeiras para os doentes em espera, laboratório de manipulados, copa, sala partilhada entre as farmacêuticas e os serviços administrativos, gabinete da direção técnica, biblioteca / sala de arquivos, vestiários e instalações sanitárias; sala de distribuição, sala de reembalamento, zona de receção de encomendas, cais, armazém de medicamentos, armazém de material de penso, reagentes e termolábeis, armazém de soros e dietas - injetáveis de grande volume, sala de inflamáveis e aprovisionamento.

3.4. Recursos Humanos

A direção dos SFH é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar, no caso dos SFH do CHMT, pela Dr.^a Carla Oliveira [2]. Os recursos humanos estão distribuídos pelas três unidades consoante o volume de trabalho em cada uma delas. Deste modo, compreende-se que estes estejam mais concentrados na unidade de Abrantes, onde a carga de trabalho é maior. Regra geral, foi inculcida a cada membro da equipa uma determinada função, embora estas não sejam vinculativas. O que acaba por acontecer nos SFH do CHMT é que todos os profissionais, dentro do seu campo, conseguem assegurar o funcionamento de todas as

valências, conseguindo ajudar ou substituir um colega, nas situações em que tal é exigido. A Dr.^a Carla, como responsável de serviço, está rotativamente em cada uma das três unidades.

Na unidade de Torres Novas, estão presentes três técnicas superiores de saúde, farmacêuticas, Dr.^a Inês Vieira, Dr.^a Filipa Maurício e Dr.^a Sílvia Mira; um ou dois técnicos de diagnóstico e terapêutica, técnicos, que também apresentam uma certa rotatividade entre as unidades; um assistente operacional, auxiliar; e dois assistentes técnicos, administrativos. Na unidade de Abrantes trabalham cinco técnicas superiores de saúde, farmacêuticas, Dr.^a Joana Bastos, Dr.^a Ana Batista, Dr.^a Isabel Sebastião, Dr.^a Sónia Vidal e Dr.^a Sofia Frouco; sete técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), técnicos; sete assistentes operacionais (AO), auxiliares; e dois assistentes técnicos, administrativos.

3.5. Recursos Informáticos

Nos SFH do CHMT é utilizado o sistema informático CPC|HS, da *Glintt*, o qual permite a gestão das necessidades diárias em termos de tarefas farmacêuticas e técnicas que surgem nos serviços farmacêuticos - desde o atendimento em ambulatório à validação da prescrição médica, passando pelos mapas de dose unitária e pelas encomendas, entre outros.

4. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

4.1. Aprovisionamento

A função de aprovisionamento consiste na seleção, aquisição, receção, conservação e gestão de *stocks* de medicamentos, pelo que constitui uma função bastante vasta e multidisciplinar. A gestão de medicamentos pelos SFH é um conjunto de procedimentos que visa garantir o bom uso e dispensa de medicamentos em perfeitas condições aos doentes do hospital [2]. Anualmente, geralmente em setembro, é feita uma estimativa do consumo para o próximo ano, tendo em conta o *stock* existente em todos os armazéns, incluindo os armazéns avançados (cuja definição esclarecerei mais adiante neste relatório). Esta previsão de consumo tem como objetivo evitar, ao máximo, a rotura de medicamentos, procurando disponibilizar sempre o medicamento certo, ao doente certo, no tempo certo. Deste modo, é feito um controlo das existências dos medicamentos existentes nos SFH, sendo que para além desta contagem existem muitas outras, extraordinárias, como é o caso dos medicamentos dispensados em ambulatório ou de utilização em hospital de dia (HDia) ou hemoderivados, verificados mensalmente, e outros medicamentos de uso condicionados, verificados quinzenalmente (estupefacientes e substâncias psicotrópicas).

No sistema informático CPC|HS da *Glintt* é possível constatar os *stocks* atualizados de todos os armazéns de todas as unidades e, assim, poder fazer a gestão de todos os produtos. Existem dois possíveis modelos de gestão de *stocks*, ambos utilizados na realidade do CHMT: um deles baseado no ponto de encomenda - método de revisão contínua - onde se

encomendam quantidades fixas em períodos variáveis, isto é, sempre que um artigo atinge um *stock* inferior ao ponto de encomenda, este deve imediatamente ser objeto de uma encomenda ao fornecedor, modelo utilizado para compras diárias e para reposição de armazéns avançados (onde cada serviço tem o seu *stock* próprio), sempre que tal seja necessário; outro baseado na encomenda de quantidades variáveis - método de revisão periódica - tendo em conta o perfil de consumo mais recente e as existências atuais, em períodos fixos, geralmente no final de cada mês, modelo utilizado para a reposição mensal do armazém geral. Este último modelo torna-se vantajoso pois é possível uma melhor antevisão da tendência atual de consumo, aumentando a eficiência do aprovisionamento, pois permite a encomenda de vários artigos ao mesmo fornecedor, na mesma data. Deverá ainda existir um *stock* de segurança, calculado através da relação entre a variabilidade de consumo e o risco de rotura. Continuando na temática de modelos de gestão de *stocks*, temos ainda a análise ou curva ABC, onde são distinguidas três categorias de produtos com base no valor e no consumo. Habitualmente, a classe A representa 20% dos produtos responsáveis por 80% do consumo, ou seja, os mais dispendiosos. A classe C representa 50% dos produtos responsáveis por 5% do consumo, entenda-se, os mais acessíveis. Por último, a classe B consiste numa classe intermédia, sendo os 30% dos produtos responsáveis por mais de 15% do consumo.

Existe uma interligação entre os SFH e o Serviço de Aprovisionamento, uma vez que o pedido de compra efetuado pelo farmacêutico é efetivado em nota de encomenda pelo administrativo e validado no aprovisionamento.

4.2. Sistemas e critérios de aquisição

A seleção de medicamentos para o hospital tem por base o FHNM e as necessidades terapêuticas dos doentes [2]. Para além do FHNM existem ainda adendas internas a este, próprias do hospital, aprovadas e justificadas pela CFT, tendo também em conta as necessidades terapêuticas dos doentes que não foram incluídas no formulário e a melhoria da sua qualidade de vida, mas também critérios fármaco-económicos [2]. Segundo o Despacho nº 13885/2004, de 25 de junho há uma obrigatoriedade de utilização do FHNM e as suas adendas têm de ser remetidas ao INFARMED, depois de a sua proposta ser devidamente fundamentada pelo prescriptor (explicitando o valor acrescentado do medicamento face às restantes alternativas terapêuticas existentes) e aprovada pela CFT e conselho de administração (CA) [6].

No CHMT utilizam-se essencialmente dois processos de compra: o concurso público e o ajuste direto, procedimentos facilitados pelo Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) / Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS). Este catálogo é um instrumento facilitador da aquisição de bens e serviços, através de contratos públicos de aprovisionamento (CPA), utilizando a *internet* como meio de comunicação [7]. Segundo o Despacho nº 2504/2016, de 16 de fevereiro, existe uma

obrigatoriedade de aquisição através de CPA, respeitando o critério do mais baixo preço unitário, salvo algumas exceções obrigatória e previamente justificadas. Através do catálogo e dos CPA é conseguida uma maior transparência nas compras, assegura-se a competitividade entre fornecedores e facilita-se a aquisição por parte dos hospitais. Segundo o Despacho nº 5820/2011, de 4 de abril, os SPMS pretendem uma racionalização dos recursos disponíveis e uma centralização dos processos de aquisição de medicamentos de grande e uniforme consumo pelas unidades do SNS, obtendo vários ganhos em economia [8].

A gestão de entregas das encomendas, pelas várias unidades do CHMT tem em conta vários critérios de aquisição. Assim sendo, existem diferentes produtos e medicamentos nas diferentes unidades, consoante as valências, consoante o espaço e o sistema de distribuição/processo de centralização. Por exemplo, são entregues em cada unidade, frios, citotóxicos, inflamáveis, grandes volumes, estupefacientes, hemoderivados. São entregues apenas na farmácia central, medicamentos para o processo de dose unitária, de forma a rentabilizar recursos (medicamentos orais reembalados na máquina de reembalamento). Por outro lado, é feita uma gestão intermédia, de forma às três unidades garantir um *stock* mínimo de todos os medicamentos, para em situações urgentes o transporte de outra unidade não ser uma desvantagem. As situações de emergência, designadas roturas, embora sejam situações a evitar, podem acontecer pontualmente. Neste caso, o processo de atuação passa por pedir um empréstimo a outro hospital fora do CHMT, sendo que este procedimento não implica qualquer transação de dinheiro. É apenas um empréstimo, pois o medicamento, dispositivo médico ou outro produto farmacêutico é devolvido assim que faça parte do *stock* do CHMT.

4.3. Autorização de Utilização Especial (AUE)

A Deliberação nº 1105/CA/2007, de 1 de março aprova o regulamento sobre a autorização de utilização especial (AUE) de medicamentos. A AUE tem sempre carácter temporário e transitório, pois termina assim que o medicamento em causa passe a estar comercializado em Portugal, isto é, possua Autorização de Introdução do Mercado (AIM) nacional [9].

A AUE é concedida apenas quando se trata de um medicamento que possua AIM em país estrangeiro ou, no caso de a premissa anterior não se verificar, a eficácia e a segurança são fortemente presumidas à luz dos resultados de ensaios efetuados com vista a um pedido de AIM [9]. O pedido da AUE tem de ser sempre apresentado ao INFARMED, pelo diretor clínico do hospital, e nela têm de constar a proposta fundamentada do diretor do serviço onde o medicamento vai ser usado ou de outro médico por ele delegado, o parecer da CFT e ainda a aprovação e confirmação de autorização do órgão máximo de gestão, o CA [9]. No CHMT as AUE são realizadas em setembro, para o próximo ano civil, conforme legislação em vigor [9]. Apenas têm a duração de um ano, pelo que todos os anos têm de ser renovadas. É feita uma análise da previsão anual. Em caso de previsão ultrapassada, é possível efetuar uma adenda à

AUE. As AUE são feitas para todo o CHMT. Nos casos em que o medicamento está incluído no FHNM apenas é necessário o preenchimento do impresso de uso obrigatório. Há que ter em conta que apenas se pode proceder à compra do medicamento quando vier a autorização propriamente dita, por parte do INFARMED. A nota de encomenda é recebida juntamente com a autorização por parte do INFARMED.

4.4. Aquisição de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

A aquisição de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas segue algumas particularidades diferentes dos restantes medicamentos. É necessário o preenchimento do modelo nº 1506, Anexo VII da Portaria nº 981/98 de 8 de junho - requisição de substâncias e suas preparações - o qual é enviado ao fornecedor juntamente com a requisição da encomenda, devidamente assinado e carimbado, em duplicado, sendo que o requisitante tem de ter registo criminal aberto. Antes do envio é tirada uma cópia para arquivo nos SFH, até receção do original. Assim que o recebe, o diretor técnico do fornecedor também assina e carimba e envia de volta aos SFH o original, para que possa ser arquivado. Todos os movimentos de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas são registados internamente, quer sejam transferências entre o CHMT, notas de encomenda, faturas, registos mensais de entradas e saídas, contagens quinzenais de *stocks*, entre outros. Tudo tem de estar bem documentado. O registo destes medicamentos tem de estar bem documentado, no caso do CHMT, numa plataforma *online* interna, registo esse submetido a aprovação pelo INFARMED, tal como dita o Decreto regulamentar nº 61/94, de 12 de outubro.

4.5. Receção e conferência de produtos adquiridos

Os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, depois de devidamente requisitados e encomendados pelos SFH, serão entregues nesses serviços [2], carecendo que uma cuidada receção e conferência. A receção implica vários passos e há tópicos a ter em conta: conferência qualitativa e quantitativa de todos os produtos rececionados, bem como o número de volumes e estado das embalagens [2]; verificação se a guia de remessa ou fatura corresponde à nota de encomenda emitida [2]; assinatura da nota de entrega e entrega de um duplicado, por vezes triplicado, ao transportador [2]; verificação da conformidade do produto, lote, validade, acondicionamento, temperatura e outras não conformidades; o TDT copia o lote e a validade do produto para a nota de encomenda, assinando-a e datando-a; a receção de medicamentos com um prazo de validade inferior a seis meses implica uma reclamação junto do fornecedor e contacto de forma ao fornecedor se comprometer na devolução do produto, no caso de não ser todo escoado pelo SFH; envio dos produtos para armazenamento, tendo em atenção as condições especiais de armazenamento; registo de entrada do produto, por um administrativo, através da fatura anexada à nota de encomenda [2]; conferência de hemoderivados exige ainda a conferência dos boletins de análise e dos certificados de aprovação emitidos pelo INFARMED, que ficam arquivados junto com a respetiva fatura em pastas específicas [2]; as matérias-primas também exigem boletins de

análise; a conferência de hemoderivados, estupefacientes, psicotrópicos, citotóxicos e medicamentos experimentais é efetuada exclusivamente pelo farmacêutico.

Em suma, o circuito de receção e conferência implica que um TDT rececione os produtos da sua competência e os confira, se necessário, com a ajuda de um auxiliar; que os TDT encaminhem os medicamentos para o armazém correto, arrumando-os juntamente com os auxiliares; e que os administrativos efetuem o registo de entrada do produto.

4.6. Devoluções ao fornecedor

Para além das aquisições, é normal que existam também devoluções aos fornecedores, motivadas por vários fatores, entre os quais o curto prazo de validade, pedidos por engano, recolhas devido a circulares do INFARMED, entre outros. É gerada uma nota de devolução, a partir da qual se aguarda crédito ou troca por novo produto, no caso de aceite pelo fornecedor, ou, no caso de não aceite, o produto segue para abate. Diferentes fornecedores e laboratórios apresentam diferentes condições. Por exemplo, um dos motivos recorrentes de rejeição da devolução é o produto ter sido fornecido com 12 meses de validade.

4.7. Armazenamento

O armazenamento de todos os produtos deve ser feito de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança destes [2]. O armazenamento deve seguir, regra geral, estes três parâmetros: temperatura ambiente inferior a 25°C, humidade relativa inferior a 60% e temperatura dos frigoríficos entre 2 e 8°C. O armazém deve ainda estar protegido da luz solar, ser de fácil limpeza, ter uma fechadura exterior que permita o encerramento, permitir condições de rotação de *stock* - muito importante seguir a regra geral *FEFO*, “*first expire, first out*”, de modo a que os produtos de validade mais curta sejam primeiramente escoados -, ter portas largas que permitam a circulação de carrinho e paletes, ter armários e prateleiras de modo a que nenhum produto contacte diretamente com o chão [2]. Deverá existir um termo-higrómetro em todos os armazéns, de forma a efetuar um controlo bi-diário das condições de temperatura e de humidade. Todos os medicamentos estão identificados e rotulados, seguindo uma ordem alfabética por DCI na sua arrumação.

Os medicamentos inflamáveis encontram-se numa sala segregada dos restantes produtos, onde existem [2]: acesso pelo interior com porta corta-fogo de fecho automático, a abrir para fora; paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo; superfícies de fácil limpeza; chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para bacia coletora, não ligado ao esgoto. Os gases medicinais encontram-se no mesmo piso dos SFH, porém, numa área afastada dos restantes armazéns - a central de gases medicinais. As matérias-primas encontram-se armazenadas no laboratório, por ordem alfabética, juntamente com os seus certificados de análise. Os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas estão armazenados preferencialmente numa sala à parte, num cofre fechado à chave, de acesso restrito.

Também estes medicamentos de encontram devidamente rotulados e ordenados alfabeticamente. Os medicamentos citostáticos apenas estão armazenados na unidade de Torres Novas, onde há a sua produção. Encontram-se num armário separado dos restantes medicamentos, junto ao *transfer* para a sala de preparação, onde também está disponível um *kit* de derrames bem visível e identificado, a ser utilizado em caso de emergência. Os soros e as dietas, pelo seu grande volume, estão num armazém segregado do dito armazém geral, embora também devidamente ordenados e identificados.

5. Distribuição

A distribuição de medicamentos é uma das funções dos SFH que, “com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta, para cada doente e todos os doentes do hospital” [10]. Há que ter em atenção que toda a distribuição de medicamentos, qualquer que seja a sua vertente, se inicia com a prescrição médica. A Portaria nº 155/2007, de 31 de janeiro, cria o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), cuja utilização é obrigatória em todos os medicamentos distribuídos no e pelo hospital.

A distribuição clássica ou tradicional de medicamentos tem caído em desuso, sendo apenas usada no CHMT nos casos em que surgem pedidos urgentes e/ou pontuais dos serviços. Neste caso, o enfermeiro faz o pedido, o farmacêutico valida esse pedido e prepara a medicação, com ou sem o auxílio de um TDT ou auxiliar, para depois ser levantado nos SFH, pelo enfermeiro ou por um auxiliar do serviço em causa.

Na distribuição por níveis acontece que cada serviço tem um armazém, designado por armazém avançado (AAv), o qual funciona como um *stock* próprio, a utilizar em caso de urgência, quando os SFH se encontram encerrados ou sempre que assim seja exigido. Este armazém é diferente de serviço para serviço, tanto na qualidade como na quantidade de medicamentos, dependendo das necessidades de cada um. Sempre que um produto é usado, é dada saída por um enfermeiro e, assim que esse processo é finalizado, os SFH repõem o que ficou em falta em cada armazém avançado - reposição por níveis. Existem dias semanais específicos para a reposição do AAv de cada um dos serviços, consoante os gastos e a necessidade, de forma a não concentrar todo o trabalho no mesmo espaço temporal.

O serviço de hemodiálise (HD) é um dos serviços onde se verifica uma distribuição personalizada. Existem três turnos de HD: manhã (M), tarde (T) e noite (N); e dois grupos de doentes: pares (P) - segundas, quartas e sextas e ímpares (I) - terças, quintas e sábados. Deste modo, há seis turnos de doente em HD: M-I, M-P, T-I, T-P, N-I e N-P. Às quartas e quintas é o dia estipulado para a administração de darbepoetinas, as quais são preparadas e entregues ao serviço de HD semanalmente, por um farmacêutico. Este medicamento segue com etiquetas personalizadas que incluem o nome do doente, processo, dosagem, turno e dia

de administração. Já mensalmente, prepara-se, também de forma individualizada, a medicação oral que os doentes levam para casa e tomam diariamente. Quando o farmacêutico se desloca à enfermaria para a entrega da medicação, tudo é conferido entre ele e um enfermeiro. Para além do serviço de HD, também no HDia de oncologia, no HDia de psiquiatria e nas urgências se recorre a uma requisição individualizada.

Uma das funções e obrigações do farmacêutico hospitalar é a validação das prescrições médicas dos doentes internados, cujos medicamentos serão distribuídos através da dose unitária. A distribuição individual diária em dose unitária surge com o intuito de [2]: aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer o perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuir os riscos de interações e reações adversas medicamentosas (RAM), racionalizar melhor a terapêutica, melhor gestão dos custos e redução dos desperdícios. É na unidade de Abrantes que é preparada a dose unitária das três unidades do CHMT, recorrendo a um dispositivo semi-automático rotativo vertical - Kardex®, para apoio à distribuição dos medicamentos. Para além do auxílio na distribuição individual diária em dose unitária, este dispositivo é usado também na preparação dos AAv dos serviços de todas as unidades do CHMT. Com os dispositivos semi-automáticos é possível a redução dos erros e do tempo utilizado e também a melhoria da qualidade do trabalho executado, para além de racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição [2]. Assim que todas as prescrições se encontram validadas, os TDT geram mapas técnicos que permitem proceder à preparação das gavetas ou cassetes com a medicação a ser enviada para os serviços, suficiente para 24 horas, sendo este intervalo de tempo designado por periodicidade da distribuição. É importante ressaltar que todos os medicamentos distribuídos em dose unitária estão reembalados (formulações orais), a não ser nos casos em que a embalagem original contenha as informações da DCI, dosagem, lote e validade. Diariamente saem, em média, do armazém da unidade de Abrantes 12 mil medicamentos em dose unitária e também diariamente são devolvidos ao armazém cerca de 500 medicamentos. Entende-se, então, que é necessária uma devolução de todos os medicamentos não utilizados no serviço ao armazém de onde primeiramente saíram. Idealmente, as devoluções seriam efetuadas tal como as saídas, por doente. De modo a poupar tempo e recursos, estas são muitas vezes realizadas por serviço. A devolução é efetuada ao armazém de Abrantes, já que é nessa unidade que é preparada, diariamente, a distribuição em dose unitária para todo o centro hospitalar e que são arrumados os medicamentos devolvidos. Medicamentos como é o caso de soros, inflamáveis, dietas e termolábeis não saem de Abrantes para as outras unidades. São preparados na unidade onde se encontra o doente em necessidade. Assim que chega o transporte vindo de Abrantes às restantes unidades, as cassetes vazias são trocadas pelas cheias, em cada serviço, onde cada doente tem uma gaveta, organizada por período de administração. Uma vez que os SFH do CHMT apenas funcionam nos dias úteis, sempre que é fim de semana ou que há um feriado tem de se preparar a dose unitária tendo em conta o número de dias que os SFH estão encerrados.

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é um ato farmacêutico que consiste em assegurar a disponibilidade do medicamento em tempo útil, através de uma prescrição médica individualizada, com vista ao cumprimento de um plano terapêutico. São exigidos elevados padrões de qualidade, tanto na correta utilização, reembalagem e identificação do medicamento, como na dispensa de informação e aconselhamento aos doentes. Existe um procedimento de distribuição de medicamentos em regime de ambulatório próprio do CHMT, que visa estabelecer as regras para o fornecimento gratuito de medicamentos neste regime aos doentes crónicos do centro hospitalar, de acordo com a legislação em vigor. Nele estão presentes diversas informações, entre elas um fluxograma explicativo de todo o processo, desde a prescrição pelo médico até à integração para faturação, quando esta é necessária. Neste fluxograma consta também quem é o responsável em cada passo, qual a documentação legal aplicável e ainda outras informações adicionais úteis. No CHMT nunca é feita venda de medicamentos aos doentes, em nenhuma situação. O fornecimento é sempre gratuito para o doente. São fornecidos apenas medicamentos com suporte legal, ou medicamentos sem suporte legal de uso exclusivo hospitalar. Neste último caso, os médicos prescritores devem fazer um pedido doente a doente, validado em CFT/CA.

A distribuição a doentes de ambulatório, com procedimento regulamentado pela Circular Normativa nº 01/CD/2012 (a qual faculta as normas e também o modelo do termo de responsabilidade) foi uma das tarefas que realizei com bastante autonomia, tanto na unidade de Torres Novas como na unidade de Abrantes. Em ambos os locais há um espaço próprio para esta dispensa, aberto ininterruptamente nos dias úteis das 9 às 18h, onde os doentes se dirigem para o levantamento da sua medicação. Seguidamente, apresento os passos sequenciais no processo de cedência de medicamentos em ambulatório: ao receber o doente, é-lhe pedida a sua identificação, de forma a confirmar que o medicamento está a ser entregue à pessoa correta. Ao rececionar a prescrição médica, são confirmados vários dados, entre eles o número e a data da mesma, a identificação do médico, os medicamentos prescritos incluindo a DCI, dosagem, forma farmacêutica, posologia, entre outros; apenas são aceites prescrições oriundas de consultas e de hospitais de dia internos autorizados a prescrever, conforme respetivos diplomas legais. Nas prescrições dos doentes externos ao CHMT associadas ao despacho dos medicamentos biológicos é exigido o modelo materializado da prescrição eletrónica, só sendo aceites prescrições externas neste mesmo caso; sendo a primeira prescrição médica e, consequentemente, a primeira vez que o doente se desloca aos SFH, é-lhe pedido que preencha um termo de responsabilidade onde se responsabiliza por tomar o medicamento de forma correta e conserva-lo de acordo com as suas exigências e onde é alertado para o valor monetário dos medicamentos que leva consigo. Nesse documento devem ainda constar os nomes e identificações do(s) cuidador(es) do doente que podem receber a medicação quando o próprio se encontra impossibilitado de o fazer; não sendo o primeiro ato de dispensa, os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou ao seu cuidador autorizado, conforme termo de responsabilidade, sendo sempre solicitada a identificação

individual; o ato de dispensa dos medicamentos deve consistir numa consulta farmacêutica, onde o farmacêutico deve conversar com o doente, percebendo como corre o tratamento ou se existem dúvidas a ele relacionadas; simultaneamente, o farmacêutico valida a prescrição médica, devendo esclarecer junto do médico alguma dúvida que surja; é apenas cedida medicação suficiente para 30 dias, pelo que o farmacêutico consegue monitorizar a adesão à terapêutica através dos registos da dispensa; é registada a data da cedência, a quantidade fornecida, o lote e a validade e pedida uma assinatura ao doente ou seu cuidador; uma vez garantida a inexistência de dúvidas, garante-se também que o medicamento sai dos SFH bem acondicionado (por exemplo, com uma placa térmica nos medicamentos termolábeis); apela-se sempre à adesão à terapêutica, especialmente quando as datas das dispensas são irregulares; a receita é também assinada pelo farmacêutico e o medicamento é finalmente cedido ao doente.

Uma vez finalizado o contacto com o doente, o farmacêutico procede ao registo informatizado e personalizado por doente, identificando a entidade financeira responsável pelo encargo, os medicamentos dispensados, o despacho relativo ao regime especial de comparticipação, quando aplicável, a quantidade dispensada, entre outras informações que se considerem relevantes.

Existe um caso de cedência de medicamentos em ambulatório que deve ainda ser referido, o planeamento familiar. Segundo o Decreto-lei nº 259/2000, de 17 de outubro, existem consultas de planeamento familiar em todos os hospitais com serviço de ginecologia e/ou obstetrícia integrados no SNS. Deverá garantir-se a prestação de cuidados, nomeadamente em situações de risco, situações com indicação para contraceção cirúrgica, adolescentes, puérperas de alto risco e em situações tratadas na urgência ou complicações do aborto [11]. Mais ainda, os hospitais devem garantir a distribuição gratuita de contraceptivos aos utentes, no âmbito das consultas de planeamento familiar [11].

O passo seguinte é a integração para faturação. Há casos em que as prescrições médicas têm de ser faturadas, são eles determinadas patologias, algumas comparticipadas pelo contrato programa da ACSS (apenas associadas à consulta / HDia da especialidade, por exemplo, doença de Chron, esclerose múltipla, hepatite C crónica, insuficiência renal crónica) e outras comparticipadas pela Administração Regional de Saúde (ARS) / Agrupamentos de Centros de Saúde (ACES) (designadamente os grupos esclerose lateral amiotrófica, epoetinas e biológicos externos). Em ambos os casos, cada uma destas patologias está associada a um despacho próprio e necessário para faturação. Mensalmente, é concluída a integração para faturação pelo administrativo, quem efetua o procedimento logístico do receituário de acordo com a legislação em vigor. Os medicamentos não legislados são suportados pelo hospital.

6. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial

6.1. Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

O processo de requisição e registo de estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas já foi referido neste relatório. Este tipo de medicamentos está sujeito a controlo mais estreito, pelo que nunca são distribuídos na dose individual unitária. É através do Anexo X da Portaria nº 981/98 de 8 de junho que se faz a requisição para os serviços. Esta requisição é trazida aos SFH por um enfermeiro do serviço e nela constam o nome do medicamento, a dose, o nome do doente e as quantidades que foram administradas e a assinatura do médico responsável pelo serviço ou seu legal substituto. Nos SFH o Anexo X é também assinado pelo enfermeiro e pelo diretor dos serviços farmacêuticos (ou seu legal substituto) envolvidos na dispensa. Por fim, o duplicado segue com o enfermeiro para ser arquivado no serviço e o original é arquivado na farmácia, durante cinco anos. Em cada serviço há um cofre fechado à chave e de acesso restrito onde se encontra este tipo de medicamentos. Não é considerado parte do AAv, mas é um *stock* próprio do serviço. Por vezes são requeridos *stocks* provisórios, os quais se podem abrir quando um determinado doente está a tomar um medicamento não muito usual e que não faça parte do *stock* regular, sendo extinto quando o doente abandona o serviço.

6.2. Hemoderivados

Os hemoderivados, entenda-se medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano, podem definir-se como um “medicamento preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana” [12]. Estes medicamentos seguem um circuito especial de distribuição. Segue-se o modelo nº 1804, anexo do Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro, documento referente à requisição (pelo médico, nos quadros A e B, devidamente justificado), distribuição (pelo farmacêutico, no quadro C) e administração (pelo enfermeiro, no quadro D) de medicamentos hemoderivados. Este documento surge com duas vias: via farmácia, em autocópia e via serviço, o qual é preenchido com o nome do doente, serviço requisitante, número de certificado do INFARMED, registo de distribuição do fornecedor, dose, quantidade e lote. Sempre que um hemoderivado é dispensado pela farmácia, este segue com uma etiqueta com todas as informações já referidas. Este modelo visa a total rastreabilidade da utilização do hemoderivado.

Durante o estágio pude preencher as etiquetas individualizadas dos hemoderivados, fazer o registo das suas entradas e ainda a contagem física no final do mês de maio. A fatura ou guia de remessa referente à nota de encomenda de hemoderivados vem sempre acompanhada por um certificado de análise, o qual é arquivado.

6.3. Medicamentos de justificação obrigatória

Aquando da validação da prescrição há que ter em atenção a existência de vários medicamentos de justificação obrigatória, sobretudo antibióticos de reserva, para os quais o prescriptor tem de justificar e fundamentar o seu uso, preferencialmente com base em análises bacteriológicas. Em caso de dúvida, é regularmente consultada a Norma nº 006/2014 da Direção-Geral da Saúde, referente à duração da terapêutica antibiótica, a qual apresenta explícitas as infeções bacterianas tratadas com cursos de terapêutica antibiótica não superior a sete dias e as infeções bacterianas agudas que necessitam de mais de sete dias de terapêutica antibiótica [13].

6.4. Hepatite C

Os medicamentos para o tratamento da hepatite C podem dividir-se em dois grupos distintos. Um primeiro grupo, abrangido pela Portaria nº 114-A/2015, de 18 de fevereiro - ribavirina, peginterferão, bocepravir - dispensados em ambulatório seguindo o procedimento normal já explicitado e integrados para faturação ao abrigo do contrato programa. Um segundo grupo, referente ao Despacho nº 1824-B/2015; CIRCJTA nº 01/INFARMED/ACSS/2015 - ledipasvir 90 mg + sofosbuvir 400 mg (Harvoni®) e sofosbuvir 400 mg (Sovaldi®), também dispensados em ambulatório mas, pelo seu custo extremamente elevado, sujeitos a um controlo especial por parte dos SFH.

O fornecimento desta terapêutica segue uma distribuição semelhante à dos ensaios clínicos. Os processos dos doentes de hepatite C estão arquivados num armário fora da sala de ambulatório, fechado à chave, juntamente com os medicamentos Harvoni® e Sovaldi® individualizados por doente. O doente, na primeira visita, é alertado para a necessidade de cumprir rigorosamente a terapêutica, sob o prejuízo de ineficácia do tratamento. É-lhe marcada uma nova visita sempre que se faz uma dispensa da medicação, sendo que este deverá trazer a embalagem que lhe foi fornecida, com ou sem comprimidos.

Em cada visita, é importante perceber como está a correr o tratamento, se foram suprimidas tomas ou ainda outras informações que se considerem relevantes, de modo a que se construa a história do doente e a sua adesão à terapêutica. É de extrema importância manter sempre uma relação atualizada dos novos doentes, nomeadamente com a data de início do tratamento, a data previsível de fim, a data real de fim e justificações, a carga viral no final do tratamento e avaliação. Apenas com estes dados é possível validar, ou não, o sucesso do tratamento. Após algum contacto com este ficheiro, é notório que os casos de insucesso vão ao encontro das más adesões à terapêutica. Este é um tratamento muitíssimo dispendioso e, por isso, existe um grande controlo da terapêutica, de forma a monitorizar os resultados, avaliando se o CHMT se insere na taxa de 98% de cura defendida pelos estudos do laboratório *Gilead*.

7. Produção e Controlo

Há vários anos, executavam-se nos SFH preparações farmacêuticas destinadas a doentes específicos ou mesmo preparações em grande escala, por lotes, preparadas para doentes apenas potenciais [10]. Hoje em dia, a farmacotecnia não surge como uma área especialmente explorada nos hospitais, pois são já escassos os medicamentos preparados nos SFH, comparativamente com as décadas transatas. Atualmente são preparados nos SFH formulações que consistem em [2]: satisfazer as necessidades específicas e individuais de determinados doentes, nomeadamente formulações pediátricas, preparar doses unitárias sólidas, através da reembalagem, preparações asséticas, por exemplo, soluções e diluições de desinfetantes e preparações estéreis como é o caso de alguns produtos biológicos e citostáticos individualizados. Embora a preparação de medicamentos em muito se tenha alterado ao longo dos anos, o controlo de qualidade e a exigência de medicamentos de elevada eficácia e segurança mantiveram-se [2]. O objetivo principal de qualidade deverá ser conseguido através da definição de responsabilidades, procedimentos, processos e recursos, implementando-se normas que constituirão um Sistema de Gestão da Qualidade (SGQ). Desta maneira, deve estar designado, por cada área de preparação, um farmacêutico responsável, o qual deve manter um nível de aptidão elevado nessa área específica, mediante programas de formação contínua [10]. O pessoal envolvido na produção de formulações farmacêuticas deverá manter padrões de higiene e limpeza elevados, comunicando sempre que tenha algum problema de saúde que comprometa a qualidade das preparações. Por outro lado, todo o pessoal envolvido deverá ser sempre alertado para os riscos inerentes à manipulação e à exposição, exigindo-se a realização de exames médicos periódicos e a formação contínua no âmbito da proteção individual [10].

7.1. Reconstituição de nutrição parentérica

No CHMT não se preparam bolsas de nutrição parentérica. Estas são encomendadas já preparadas a um fornecedor, carecendo apenas de reconstituição na enfermaria. Estas bolsas têm sempre três aditivos: vitaminas hidrossolúveis, vitaminas lipossolúveis e oligoelementos, que podem ser administradas separadamente das bolsas. Para além destes, podem adicionar-se outros aditivos que possam ser necessários para determinado doente, tendo sempre em atenção os valores máximos. Num dos deslocamentos à UCIP pude visualizar a reconstituição de uma bolsa de nutrição parentérica, por uma enfermeira, onde apenas foram adicionados os três aditivos ditos obrigatórios. Existe uma norma interna do CHMT que auxilia a enfermagem na preparação destas bolsas comercializadas.

7.2. Reconstituição de fármacos citotóxicos

A reconstituição e preparação de medicamentos citotóxicos, pelo seu nível de exigência, encontram-se altamente regulamentadas por diversas publicações: Manual de Preparação de Citotóxicos do Conselho do Colégio de Especialidade da Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, Manual da Farmácia Hospitalar do Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar,

Manual do Circuito do Medicamento Citostático (um manual interno do CHMT), Procedimento da prescrição, preparação e distribuição de medicamentos citostáticos (um documento interno do CHMT), entre outras. Todas as publicações que acabei de referir foram-me apresentadas pelas farmacêuticas, tendo eu a oportunidade de as estudar simplificada, familiarizando-me com o circuito dos citotóxicos, em especial no CHMT. No meu relatório descomplicarei as principais normas e procedimentos a cumprir na preparação destes medicamentos especiais, baseando-me essencialmente no Manual da Farmácia Hospitalar do Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar e em tudo o que me foi ensinado pelas farmacêuticas e técnicos do CHMT. A UPMC tem lugar na unidade de Torres Novas, sendo que a medicação é administrada nesta unidade e também na unidade de Tomar.

A UPMC é constituída por uma primeira sala onde se encontram armazenados os medicamentos citotóxicos, parte do material de segurança e equipamento de proteção individual (EPI), o *kit* de derrames, um lavatório e o *transfer* que dá acesso à sala de preparação; uma antecâmara onde é colocado parte do EPI; e a sala de preparação propriamente dita. A pressão de ar na sala de preparação deve ser negativa e a pressão de ar na antecâmara deve ser positiva. A sala de preparação deve ter superfícies lisas, impermeáveis, sem juntas, para minimizar a libertação e acumulação de partículas ou microrganismos, permitindo a aplicação repetida de agentes de limpeza e de desinfetantes, sempre que necessário. Esta sala está munida de um sistema com duas portas de ligação à antecâmara, uma do lado de fora da sala de preparação e outra interior, estando obrigatoriamente uma porta fechada enquanto a outra estiver aberta e existe também o chamado *transfer*, uma janela de dupla porta com espaço para transferência de produto [2].

Os equipamentos utilizados incluem uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV), preferencialmente da classe II B, que visa a proteção tanto do operador, como do manipulado. A CFALV deve ser ligada cerca de 30 minutos antes de se iniciar a manipulação e esta deve continuar ligada entre 15 a 20 minutos depois de concluído o trabalho. Tanto antes como no final do trabalho a câmara deve ser limpa com álcool a 70%, garantindo a técnica assética durante a manipulação [2]. Para além da CFALV, fazem parte do equipamento bancadas e prateleiras de apoio de aço *inox*, onde é colocado todo o material essencial.

Uma das regras mais básicas e essenciais a ser cumprida é a utilização de EPI, não só para proteção do operador mas também para evitar a contaminação das preparações. O EPI inclui vestuário do tipo cirúrgico, que substitui a roupa usada normalmente, bata de proteção com punhos elásticos, uma segunda bata com reforço para o TDT que efetua a manipulação propriamente dita, proteção de sapatos, luvas que são colocadas por cima dos punhos elásticos da bata, um segundo par de luvas, máscara do tipo “bico de pato” - P2, touca e óculos. Depois de lavar bem e secar as mãos, colocar a touca e a máscara, vestir a(s) bata(s), colocar o primeiro par de luvas (que cobre completamente o pulso e estender-se por cima do

punho elástico da bata) e colocar depois o segundo par de luvas, o operador está finalmente apto a passar da antecâmara para a sala de preparação [2].

A preparação de citotóxicos é sempre precedida por uma prescrição médica obrigatoriamente validada pelo farmacêutico hospitalar. Todo o material usado deverá encontrar-se previamente na sala de preparação e todos os medicamentos citotóxicos deverão ser devidamente rotulados [2]. É utilizado o *transfer* quando se pretende transferir material para a sala de preparação e da sala de preparação para o exterior. Obviamente, o operador não está autorizado a comer, beber nem fumar em toda a UPC e não é permitido o uso de relógio, outros acessórios e cosméticos aquando na preparação [2]. Todo o material rejeitado que esteve em contacto com os citotóxicos deve ser contentores amarelos, rotulados, para serem posteriormente enviados para incineração [2].

No CHMT apenas se tratam tumores sólidos, principalmente cancro colorretal e cancro da mama e cancro do pulmão (surgindo também casos de cancros do ovário, da bexiga, entre outros), não sendo realizada quimioterapia no âmbito da hematologia. Existe uma pasta partilhada entre farmacêuticos, médicos e enfermeiros com os principais protocolos de abordagem terapêutica, auxiliando a prescrição médica. A escolha do protocolo depende de vários fatores, entre os quais o estadio da doença e a intenção do tratamento (curativo ou paliativo), mas as doses são sempre calculadas com base na superfície corporal do doente. O médico imprime o protocolo selecionado em duplicado, um para a farmácia e outro para a enfermagem, o qual é constituído por três campos distintos: o protocolo médico em si, incluindo a medicação adjuvante; o registo terapêutico, destinado à enfermagem; e o perfil farmacoterapêutico, um por cada doente, por cada ciclo. São impressões etiquetas em triplicado: uma para o acondicionamento primário, outra para o acondicionamento secundário e uma terceira etiqueta que é anexada ao perfil farmacoterapêutico. Estas etiquetas são personalizadas e individualizadas, incluindo o nome e o processo do doente, o medicamento, as datas de preparação e de administração, a quantidade e o tipo de soro necessário à diluição, a indicação bem visível de que se trata de um medicamento citotóxico e ainda as indicações “FRIO” ou “FOTOSENSÍVEL”, sempre que aplicável, entre outras informações.

Por diversos dias pude entrar na UPMC, acompanhando as funções do farmacêutico hospitalar e do TDT na reconstituição de medicamentos citotóxicos. Existem diferentes tipos de preparações: bombas perfusoras, bólus subcutâneo (preparado em seringa) e perfusão intravenosa (IV) (diluições em soros, sendo estas as preparações mais comuns). As bombas perfusoras são de 100 mL e podem ser de dois dias, com uma taxa de perfusão de 2 mL/h, ou de sete dias, com uma taxa de perfusão de 0,6 mL/h. Existem ainda bombas perfusoras de cinco dias, mas não são tão utilizadas. De modo a minimizar o risco e aumentar o rigor das preparações, são utilizados mecanismos do tipo *luer-lock* nas conexões das seringas e diluições para perfusão e *spikes* que diminuem a formação de aerossóis. É função do farmacêutico validar as preparações, confirmando visualmente todos os volumes medidos pelo

TDT. Tudo é preparado em assepsia, mesmo quando não se trata de um citotóxico. No CHMT preenche-se sempre um registo diário da preparação em CFALV, através do qual é possível averiguar a ordem que foi executada, para além do tipo e quantidade das preparações, tempo despendido, lotes e validades e identificação individual do doente. É seguida a seguinte ordem de preparação na CFALV: 1. Medicamentos biológicos não oncológicos; 2. Medicamentos biológicos oncológicos; 3. Citotóxicos não oncológicos; 4. Citotóxicos oncológicos. No CHMT é feito um controlo microbiológico diário através de placas de *petri* expostas ao ar, dentro da CFALV, em meio de tripticase soja (TSA). Encontram-se em fase de implementação outros procedimentos de controlo microbiológico: impressão digital das luvas, ambiente da sala com zaragatoa e placas de superfície.

Após a reconstituição dos fármacos citotóxicos - que é feita diariamente e apenas após confirmação que todos os doentes agendados estão aptos a receber os citostáticos - devem completar-se os perfis farmacoterapêuticos dos doentes com a informação das quantidades, lotes e validades dos medicamentos utilizados na preparação em CFALV, o que nos permite rastrear, por exemplo, alguma possível reação adversa. Como nos perfis, no verso, está contido o triplicado da etiqueta da preparação, é mais fácil não falhar nenhuma informação. São preparadas, semanalmente, as gavetas dos hospitais de dia de Tomar e de Torres Novas, tendo em conta o agendamento/planeamento semanal da medicação adjuvante que segue em dose unitária. Os soros seguem a granel e as quimioterapias orais e medicamentos de frio (exeto levofolinato de cálcio), vulgarmente hormonoterapia, seguem individualizadas em sacos, com o nome do doente a que se destina.

7.3. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

O Decreto-lei nº 95/2004, de 22 de abril, regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, enquanto a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar. Ao prescrever uma fórmula magistral, o médico deve certificar-se da sua segurança e eficácia, excluindo possíveis interações que coloquem em causa a eficácia do medicamento ou a segurança do doente. Já o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, garantindo o cumprimento das boas práticas aprovadas pela portaria já mencionada. Mais ainda, e tal como o médico prescritor, o farmacêutico tem o dever de confirmar a segurança e eficácia do medicamento, tendo especial atenção à dose da substância ativa [14].

A sala destinada à preparação de formas farmacêuticas não estéreis, habitualmente designados medicamentos manipulados, é chamada de laboratório e respeita várias normas e condições: iluminação, ventilação, temperatura e humidade controladas, localização afastada de zonas movimentadas e contaminadas, entre outras [2]. O laboratório localiza-se na unidade de Abrantes. É neste local, dentro dos SFH, que decorrem a preparação, acondicionamento, rotulagem e controlo de qualidade dos manipulados. Tal como na

reconstituição de citotóxicos, também na produção de manipulados há um conjunto de normas básicas de higiene do pessoal, embora se tratem de preparações não estéreis: é proibido beber, comer ou fumar no laboratório e é obrigatório o uso de vestuário adequado a cada tipo de preparação. Os materiais e os equipamentos devem manter-se limpos e em bom estado de funcionamento e de conservação, controlando também as superfícies que contactam com as preparações, de modo a evitar contaminações cruzadas. São realizados e devidamente registados os controlos periódicos aos aparelhos de medida, garantindo a manutenção de uma precisão e exatidão rigorosas [15]. É mantido um dossiê que agrupa as fichas de preparação dos manipulados elaborados no CHMT, bem como os rótulos e lote próprios (do tipo ABFAR000/2016, onde 000 é um número atribuído sequencialmente a cada manipulado produzido, neste caso no ano de 2016). Este arquivo permite registar dados referentes às preparações e controlo efetuados e permite também a avaliação da qualidade dos medicamentos manipulados [15]. As matérias-primas estão armazenadas no laboratório, alfabeticamente, juntamente com os respetivos boletins de análise, os quais incluem o número de lote [15]. O registo de todo o processo visa a total rastreabilidade do manipulado. Todos os medicamentos manipulados necessitam de ser acondicionados para chegarem corretamente ao doente. O material de embalagem primário não devem ser incompatível nem com o medicamento nem alterar a sua qualidade, já que com ele estará em contacto direto [15].

O farmacêutico, para além de supervisionar e validar todo o processo da preparação - garantindo condições de higiene e segurança próprias, conformidade de todas as substâncias ativas e matérias-primas e verificando todas as pesagens e medições de volume - é também responsável por supervisionar o correto acondicionamento e rotulagem do produto, bem como pelo controlo de qualidade [15]. São prática obrigatória os ensaios de verificação da quantidade dispensada, conformidade com a monografia da FP e ainda as características ou caracteres organoléticos. Durante o meu estágio pude observar a preparação de papéis de pirimetamina, um antimalárico usado no tratamento da toxoplasmose no recém-nascido, em associação com uma sulfonamida e um suplemento de folato. Utilizou-se amido de trigo como excipiente, uma vez que se tratava de uma adaptação pediátrica onde as massas e volumes de substância ativa são muitíssimo pequenos. A desvantagem deste excipiente é a quantidade de reações que pode provocar, pelo que sempre que possível se tenta uma formulação em xarope, o que traz também a vantagem de um transporte e administração facilitados.

7.4. Reembalagem

Um fármaco distribuído em dose unitária tem quase sempre de ser reembalado, pois nele devem estar informações básicas como a DCI, a dosagem, o lote e o prazo de validade - estas são essenciais. Não se procede à reembalagem quando os medicamentos já são próprios para uso hospitalar, isto é, mesmo após quebra do blister, possuem todas as informações necessárias em cada comprimido, por exemplo. A reembalagem é feita na unidade de

Abrantes, sempre segundo a nomenclatura *LASA*, “*look alike, sound alike*”, de forma a minimizar os erros de medicação. Por exemplo, diferenciar doPamina de doBUTamina, entre muitos outros. Recorre-se a dois dispositivos de reembalagem, um deles automático - BlisPack® - e o outro semi-automático - The Codet®. Procedi à reembalagem de sevelâmero 800 mg (medicamento usado nos doentes insuficientes renais crónicos - IRC), comprimidos, tendo o cuidado de elaborar dois rótulos: como se trata de um medicamento fotossensível, um dos rótulos seguiu no frasco de plástico e o outro no papel de alumínio destinado a proteger da luz o medicamento. Reembalei ainda outros medicamentos, manualmente, onde eram necessários meios comprimidos, elaborando também as etiquetas que os individualizavam. No rótulo devem constar sempre o nome e dosagem do medicamento, o lote e a validade originais, a validade após reembalagem (seis meses para formas farmacêuticas sólidas) e ainda as precauções especiais de utilização, se tal se justificar.

7.5. Gases Medicinais

A Deliberação nº 056/CD/2008, de 21 de fevereiro, aprova o regulamento dos gases medicinais e estabelece o enquadramento legal da direção técnica, do fabrico, do acondicionamento (primário e/ou secundário), da rotulagem, do folheto informativo, do transporte, da distribuição, da comercialização e da entrega domiciliária de gases medicinais. Gás medicinal pode ser definido como “os gases ou a mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico in vivo ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes” [12]. Assim, consideram-se gases medicinais todos aqueles que preencham a noção de medicamento ou de dispositivo médico. Uma vez considerados medicamentos, também estes necessitam de uma AIM. O farmacêutico hospitalar tem ao seu encargo esta nova área de intervenção desde que os gases medicinais foram incluídos na definição de medicamento, no ano de 2006, estando presente em todo o circuito dos gases medicinais, desde a sua produção, a nível industrial, até à sua acessibilidade ao doente, ao nível das unidades de saúde e do domicílio [16].

8. Informação e Atividades de Farmácia Clínica

Segundo o Manual da Farmácia Hospitalar, farmácia clínica é “um conceito que transforma a farmácia hospitalar de fabricante e dispensador de medicamentos, para uma intervenção farmacêutica baseada no doente e na melhor maneira de lhe dispensar os cuidados farmacêuticos com os menores riscos possíveis” [2].

A informação de medicamentos é uma atividade farmacêutica importante que desde sempre tem sido dispensada aos doentes [2] e até mesmo a outros profissionais de saúde. Durante o meu estágio pude constatar que telefonemas para os SFH são recorrentes, procurando saber mais informação sobre um determinado medicamento. Para além dos telefonemas, alguns

profissionais de saúde contactam pessoalmente o farmacêutico para esclarecer dúvidas sobre efeitos adversos e dosagens, por exemplo. Existe no CHMT um formulário denominado “Informação Passiva dos Serviços Farmacêuticos”, o qual resulta como meio de resposta a uma dúvida previamente colocada por um profissional de saúde, onde o farmacêutico partilha os seus conhecimentos, transmitindo informação científica relevante acerca de determinada questão. Tendo sempre por base o uso racional do medicamento e a otimização da terapêutica, o farmacêutico deverá assegurar esta função de informação, não descurando os princípios legais e éticos que regem a sua profissão e o seu dever de confidencialidade [2].

8.1. Pedido de Autorização de Medicamentos (PAM)

O PAM surge como uma aplicação informática interna no CHMT, onde o médico solicita a introdução de um novo medicamento ao formulário terapêutico interno, ou aprovação doente a doente de determinados medicamentos, normalmente no HDia ou ambulatório. Esta requisição está sujeita a aprovação do diretor do serviço que, em caso afirmativo, remete o pedido para a farmácia, onde um farmacêutico redige informação sobre o medicamento onde consta informação científica adicional, de forma a auxiliar no processo de decisão a CFT/CA (contexto legal, alternativas farmacoterapêuticas, eficácia, preço, entre outras). A CFT dá o seu parecer e submete à autorização por parte do CA do hospital. Findados e aprovados todos estes passos, o medicamento chega finalmente ao doente. Pode afirmar-se que o PAM consiste num processo de apoio informativo.

Por exemplo, o medicamento micofenolato de mofetil em doenças autoimunes pertence ao grupo designado por “outros medicamentos autorizados pelo CA/CFT”, na farmácia ambulatória hospitalar. Está ainda a ser utilizado “*off-label*”, para um fim diferente daquele que é destinado e que não se encontra descrito no seu RCM (apenas autorizado em RCM para situações de transplante, mas prescrito do serviço de nefrologia em casos de glomerulonefrite). O médico tem de emitir um parecer justificado sobre a utilização necessária para determinado doente, sujeito a uma posterior avaliação pela CFT e pelo CA.

9. Farmacovigilância

A implementação da farmacovigilância visa melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos, pretendendo detetar, avaliar e prevenir RAM. Uma RAM é sempre um resultado nocivo e não intencional associado a um medicamento. O Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) em Portugal foi criado em 1992, pelo Despacho Normativo nº 107/92, de 27 de junho, e é o INFARMED a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância [2]. O SNF é constituído pela Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED, que o coordena, e por quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): Norte, Centro, Lisboa e Vale do Tejo, e Sul [17].

10. Ensaios Clínicos

A Lei nº 21/2014, de 16 de abril aprova a lei da investigação clínica. Um ensaio ou ensaio clínico pode definir-se como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [18]. É deveras importante ressaltar que os ensaios são realizados respeitando sempre a dignidade e os direitos da pessoa e que os direitos dos participantes prevalecem sempre sobre os interesses da ciência e da sociedade. Existem sempre duas comissões de ética: uma para a investigação clínica (CEIC) e outra para a saúde (CES) [18]. Neste momento decorre no CHMT, na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente de Abrantes, um ensaio clínico de uma associação de antibióticos (o beta-lactâmico tazobactam e a cefalosporina ceftolozane) para o tratamento de pneumonia associada a ventilação. Este é um ensaio que tem o laboratório *MERK* como promotor, mas que é levado a cabo pela empresa *Eurotrials*. Todo o processo que engloba os ensaios clínicos é sujeito a registos exigentes, de modo a garantir a sua rastreabilidade.

11. Acompanhamento da Visita Médica

O farmacêutico hospitalar deve fazer parte da equipa clínica, acompanhando o doente nos serviços, prestando apoio contínuo aos médicos e enfermeiros desse serviço, sempre que o seu saber seja solicitado [2]. A visita médica é uma prática recorrente no CHMT e tem em vista a discussão de cada doente caso a caso. Esta visita é feita por uma equipa multidisciplinar, constituída pelo diretor clínico do serviço, o enfermeiro-chefe, um assistente social, um farmacêutico e os médicos e enfermeiros responsáveis pelos doentes em causa. Pretende-se uma análise cuidada da terapêutica do doente, do seu diagnóstico, da sua evolução clínica e também do seu estado psicológico. Acompanhei uma visita médica ao serviço de Nefrologia, onde constatei que é durante este procedimento que podem ser esclarecidas as dúvidas entre profissionais de saúde.

12. Atividades Farmacêuticas na Enfermaria

Cada vez mais, hoje em dia, é exigido que o farmacêutico se afirme como um profissional de saúde multifacetado e presente numa equipa multidisciplinar. São várias as atividades que o farmacêutico desempenha na enfermaria, contactando com o enfermeiro para a promoção de uma administração de medicamentos rigorosa e cuidada, verificando o cumprimento de protocolos e orientações da terapêutica medicamentosa, ajudando na verificação de *stocks* e controlo de prazos de validade. Ao longo do meu estágio desloquei-me diversas vezes aos vários serviços, não só para os conhecer, mas para acompanhar o farmacêutico nas suas atividades diárias. Tive um papel ativo no controlo de prazos de validade dos armazéns

avançados, bem como no acerto manual do *stock* destes mesmos armazéns, quando tal era necessário.

13. Informação e Documentação

O farmacêutico é um profissional de saúde que deve estar em constante formação, de uma maneira contínua. Exige-se uma atualização de saber científico, o qual pode ser adquirido através de formações e publicações, entre outras. Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de assistir a uma pequena formação em forma de vídeo, levada a cabo pelo laboratório *Baxter*, sobre Diálise Peritoneal (DP).

14. Comissões Técnicas

Existem cinco Comissões Técnicas no CHMT, sendo que em todas elas há a presença de pelo menos um farmacêutico. Estas comissões constituem órgãos de apoio técnico e anualmente elaboram o plano de ação e relatório de atividades, remetendo-o ao CA.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica está regulada pelo Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro. Existe um regulamento interno da CFT do CHMT, em muito sobreponível à legislação em vigor. No CHMT são efetuadas reuniões mensais, embora a legislação em vigor apenas exija uma por trimestre. Há uma paridade de médicos e farmacêuticos na sua constituição, com um máximo de seis elementos, e esta constitui um órgão consultivo, sempre sujeito à aprovação do CA. Entre muitas das suas atividades, é sua obrigação dar um parecer sobre os PAM já falados anteriormente, isto é, promove-se a recolha de informação sobre a prescrição e utilização dos medicamentos, difundindo a eficácia do tratamento do doente e a racionalização da gestão de *stocks* [19].

Em Portugal verifica-se uma das mais elevadas taxas europeias de infeção associada a cuidados de saúde (IACS), bem como uma elevada taxa de resistência a antimicrobianos, foi determinada a criação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA), ao invés de dois planos distinguindo a infeção da resistência, isto porque todos estes problemas estão intimamente relacionados e têm de ser abordados de uma forma global e integrada [20]. Os objetivos principais desta comissão prendem-se com a redução da taxa de ocorrência de IACS, a diminuição da quantidade de microrganismos resistentes a antimicrobianos e ainda a promoção de um uso correto, racional e responsável do medicamento, em especial dos antimicrobianos [20]. Para que tais objetivos fossem cumpridos, foram criados grupos coordenadores locais do PPCIRA, constituindo o GCL-PPCIRA. O GCL-PPCIRA constitui um órgão de assessoria técnica de apoio à gestão, cujo objetivo é, então, prevenir, detetar e controlar infeções, reduzindo também as resistências aos antimicrobianos. A sua constituição consiste numa equipa multidisciplinar, incluindo obrigatoriamente médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção [20].

O Decreto-lei 97/95, de 10 de maio, com as alterações introduzidas pela Lei nº 46/2004, de 19 de agosto, regulamenta as comissões de ética para a saúde. Segundo este mesmo decreto, cabe à comissão de ética “zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humanas, procedendo à análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvam questões de ética” [21]. A comissão de ética é constituída por sete membros, reunindo uma equipa multidisciplinar na qual o farmacêutico hospitalar marca presença. Todos os membros têm o dever de confidencialidade, estando sujeitos ao sigilo profissional. Das várias competências desta comissão, saliento algumas de maior relevância [21]: zelar pela salvaguarda das dignidade e integridade humanas; emitir pareceres acerca de questões éticas relacionadas com as atividades levadas a cabo pela instituição; emitir pareceres relativos aos ensaios clínicos e ensaios experimentais envolvendo não apenas o ser humano mas também os seus produtos biológicos; e promover a divulgação de princípios gerais da bioética. A comissão de ética atua com total independência relativamente aos órgãos de direção e de gestão do hospital, incluindo o CA.

Formando uma equipa multidisciplinar, a comissão de qualidade e segurança do doente tem carácter consultivo e tem como objetivo principal melhorar a qualidade assistencial para os doentes e trabalhadores do CHMT, assegurando a gestão do risco clínico e do risco não clínico. Esta comissão acompanha e monitoriza os níveis de qualidade e da segurança da prestação de serviços, promover ações que tenham em vista a melhoria global da qualidade [22]. As competências específicas desta comissão estão expressas no regulamento interno do CHMT.

O regulamento interno do CHMT prevê a existência de uma comissão de catástrofe e de emergência, bem como as suas competências específicas. É da sua especial competência a elaboração e atualização dos planos de emergência, segurança e contingência, assegurando a articulação do CHMT com os Serviços de Proteção Civil e as Corporações de Bombeiros. Esta comissão é também responsável pela organização de ações de sensibilização aos profissionais de saúde, instruindo-os para uma correta mobilização em situações de catástrofe.

15. Considerações Finais

Foi com um gosto enorme que cheguei ao fim do meu estágio curricular nos SFH do CHMT. É exatamente através do estágio curricular que temos a oportunidade de observar o cotidiano profissional do farmacêutico, sempre aprendendo com os seus conhecimentos e tomando consciência que esta profissão é assim mesmo, uma aprendizagem constante, desafiante de dia para dia e muito enriquecedora para mim, enquanto estudante prestes a enveredar no mundo do mercado de trabalho.

Durante cerca de nove semanas pude experienciar o que era realmente a Farmácia Hospitalar, passando por valências tão distintas e peculiares que para bem trabalhar nelas é necessário um vasto e aprofundado conhecimento acerca de várias matérias. Aprendi como realmente se organizam os SFH, como é difícil dominar todas as áreas e como é urgente e necessária uma atualização de conhecimentos, tanto científicos como legais. Resta-me agradecer a toda a equipa dos SFH do CHMT: à Dr.^a Carla Oliveira em especial, restantes farmacêuticas, técnicos de farmácia, auxiliares e administrativos que sempre se prontificaram a responder a todas as minhas dúvidas, alargando o meu saber enquanto futura farmacêutica e também cidadã.

16. Referências Bibliográficas

- [1] Decreto-Lei nº 44 204, de 22 de fevereiro de 1962, “Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar”: Diário da República, 1962.
- [2] Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, “Manual da Farmácia Hospitalar”: Ministério da Saúde, 2005.
- [3] “Ministério da Saúde, Centro Hospitalar Médio Tejo,” [Online]. Disponível em: <http://www.chmt.min-saude.pt/chmt/CentroHospitalar/Apresentacao>. [Acedido em 20 de junho de 2016].
- [4] “Ministério da Saúde, Centro Hospitalar Médio Tejo,” [Online]. Disponível em: <http://www.chmt.min-saude.pt/chmt/CentroHospitalar/LocalizacaoServicos>. [Acedido em 20 de junho de 2016].
- [5] “Ministério da Saúde, Centro Hospitalar Médio Tejo,” [Online]. Disponível em: <http://www.chmt.min-saude.pt/chmt/CentroHospitalar/ServicosApoio/ServicoFarmaceutico>. [Acedido em 20 de junho de 2016].
- [6] Despacho nº 13885/2004, de 25 de junho, “Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos - Obrigatoriedade de Utilização”: Diário da República, Série II, nº 164 de 14 de julho de 2004.
- [7] “Ministério da Saúde, Centro Hospitalar Médio Tejo,” [Online]. Disponível em: https://www.catalogo.min-saude.pt/caps/publico/what_is.asp?idioma=PT. [Acedido em 21 de junho de 2016].
- [8] Despacho nº 5820/2011, de 4 de abril: Diário da República, Série II, nº 66 de 4 de abril de 2011.
- [9] Deliberação nº 105/CA/2007, de 1 de março, “Regulamento sobre Autorizações de Utilização Especial e Excecional de Medicamentos”: Diário da República, 2007.
- [10] Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, “Boas Práticas de Farmácia Hospitalar”: Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
- [11] Decreto-Lei nº 259/2000, de 17 de outubro: Diário da República, Série I-A, nº 240 de 17 de outubro de 2000.
- [12] Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, “Estatuto do Medicamento”: Diário da República, Série I, nº 167 de 30 de agosto de 2006.
- [13] Norma da Direção-Geral da Saúde nº 006/2014, de 8 de maio de 2014, “Duração de Terapêutica Antibiótica”: Direção-Geral da Saúde.
- [14] Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, “Regula a Prescrição e a Preparação de Medicamentos Manipulados”: Diário da República, Série I-A de 22 de abril de 2004.
- [15] Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, “Aprova as Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar”: Diário da República, Série I-B, nº 129 de 2 de junho de 2004.
- [16] Conselho do Colégio da Especialidade de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos, “Manual de Gases Medicinais”: Ordem dos Farmacêuticos, novembro de 2012.

- [17] “INFARMED,” [Online]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA#GERAIS. [Acedido em 21 de junho de 2016].
- [18] Lei nº 21/2014, de 16 de abril. Aprova a Lei da Investigação Clínica. Diário da República, Série I, nº 75 de 16 de abril de 2014.
- [19] Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003: Diário da República, Série II, nº 14 de 17 de janeiro de 2004.
- [20] Despacho nº 15423/2013, de 26 de novembro: Diário da República, Série II, nº 229 de 26 de novembro de 2013.
- [21] Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de maio, “Regulamenta as Comissões de Ética para a Saúde”: Diário da República, Série I-A, nº 108 de 10 de maio de 1995.
- [22] “Ministério da Saúde, Centro Hospitalar Médio Tejo,” [Online]. Disponível em: <http://www.chmt.min-saude.pt/chmt/CentroHospitalar/ComissoesApoioTecnico/ComissaoQualidadeSegurancaDoente>. [Acedido em 20 de junho de 2016].

Capítulo III: Avanços recentes na terapêutica da Leishmaniose Canina e na toxicidade dos fármacos usados

1. Introdução

A Leishmaniose Canina (LCan) é uma doença endêmica nos países mediterrânicos e é causada por um protozoário flagelado do género *Leishmania*. Neste âmbito, *Leishmania infantum* é um dos principais protozoários causadores da doença, principalmente na Europa [1,2], mas não o único, pois estima-se que existam cerca de 21 espécies do género *Leishmania* capazes de infetar humanos [3] sendo que algumas destas poderão infetar também a espécie canina. Sistemáticamente refere-se que *Leishmania infantum* é o protozoário presente no “Velho Mundo” (essencialmente os continentes europeu e africano, e também o asiático) enquanto *Leishmania chagasi* está presente no “Novo Mundo” (engloba a totalidade do continente americano) [1]. Uma outra espécie presente no “Velho Mundo”, a *Leishmania donovani*, embora não origine doença em cães, constitui uma das principais responsáveis pela doença em humanos [4]. Recentemente, têm sido identificadas espécies exóticas de *Leishmania* na Europa, havendo o risco destas se propagarem rapidamente [5].

Esta doença tropical [6,7] é uma zoonose e é transmitida através da picada de um mosquito fêmea do género *Phlebotomus* [1,2], sendo que existem cerca de 30 espécies transmissoras [3]. Neste contexto, tem-se referido ainda espécies do género *Lutzomyia*, sobretudo no “Novo Mundo” como transmissores [4,5]. O *Phlebotomus perniciosus* e o *Phlebotomus ariasi* são as principais espécies de vetores, tanto para o cão doméstico (*Canis lupus familiaris*) como para o humano [1]. Em cães, o período de incubação poderá ir de três meses até vários anos [5], isto é, pode o cão estar já infetado e não manifestar quaisquer sinais e sintomas. Neste âmbito, em muitos cães aparentemente saudáveis, sem sintomatologia associada a LCan, são detetados anticorpos anti-*Leishmania*, constituindo, por isso, reservatórios da doença [8]. Geralmente, cães em zonas endémicas, aparentemente saudáveis, que apresentam estes anticorpos desenvolverão LCan a curto ou médio prazo [5]. Neste contexto, podemos distinguir o termo “infecção” do termo “doença”, uma vez que um cão doente apresenta a infecção e a doença, enquanto um cão infetado apresenta a infecção mas não necessariamente a doença. Um cão dito doente apresenta manifestações clínicas e tem uma infecção de *Leishmania* confirmada, isto é, apresenta leishmaniose clínica [1]. Já um cão com uma infecção subclínica é um cão infetado mas clinicamente saudável, o qual tem uma infecção de *Leishmania* confirmada, mas não apresenta manifestações clínicas [1]. Apesar dos elevados níveis de infecção registados na Europa, apenas uma pequena percentagem dos cães apresenta doença, sofrendo as manifestações clínicas de LCan [5].

Os parasitas do género *Leishmania* responsáveis pela leishmaniose necessitam de dois hospedeiros para completar o seu ciclo de vida (Figura 1): um inseto - flebótomo, que é o vetor onde habita a forma extracelular, um promastigota flagelado; e um vertebrado - mamífero hospedeiro no qual há o desenvolvimento da forma amastigota intracelular [1]. Esta forma amastigota intracelular está presente preferencialmente em macrófagos tecidulares de hospedeiros vertebrados [3].

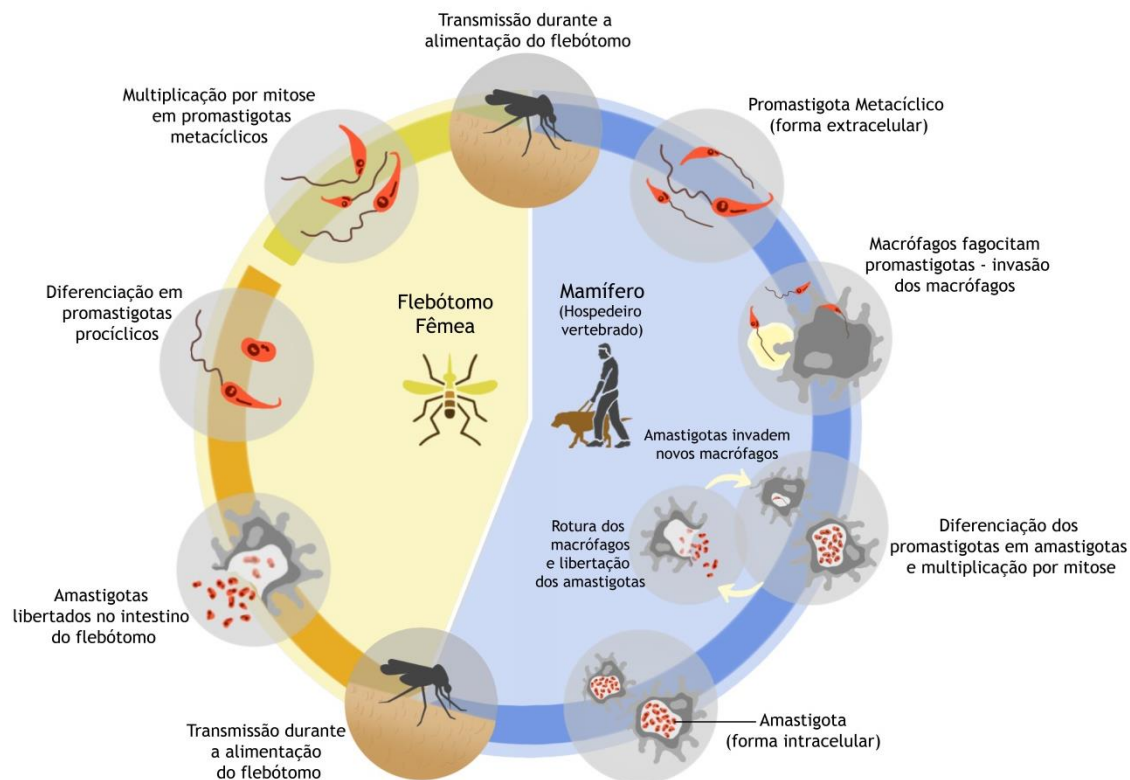


Figura 1. Ciclo de vida geral de *Leishmania* spp.

A forma promastigota final, denominada de promastigota metacíclica, é transmitida ao hospedeiro vertebrado [1]. O mosquito fêmea, uma vez contaminado, ao alimentar-se do sangue do mamífero, transmite-lhe a forma promastigota metacíclica, a qual é fagocitada por macrófagos [1,9]. Dentro dos macrófagos, os promastigotas perdem o seu flagelo, transformando-se em formas amastigotas [4]. O sistema imunitário do hospedeiro, através da produção de espécies reativas de oxigénio, tenta eliminar o parasita, embora este possa sobreviver e continuar a sua multiplicação no interior dos macrófagos [1] - a progressão da doença dependerá sempre do nível da resposta imunitária do hospedeiro. O ciclo de vida do género *Leishmania* tem uma duração dependente da espécie em causa, das condições ambientais e do próprio vetor, mas pode-se afirmar que abrange um intervalo de 6 a 14 dias [4]. O vetor transmissor da leishmaniose é considerado ciclo propagativo, já que o parasita se multiplica no seu interior, sendo que as formas amastigotas tornam-se promastigotas dentro do intestino dos insetos [4]. Apesar do seu ciclo de vida dependente de um vetor, poderá

ocorrer a transmissão não vetorial da doença, tanto em cães como em humanos, através de transfusão de componentes sanguíneos, transmissão sexual e transmissão vertical ou congénita [5]. Estes tipos de transmissão não têm grande relevância em áreas endémicas contudo, em áreas onde o vetor não está presente, podem possuir elevada pertinência [5].

Como já foi referido anteriormente, um animal infetado poderá manifestar uma doença severa e incapacitante ou, por outro lado, poderá albergar apenas uma infeção subclínica, desprovida de sinais e sintomas. O sistema imunitário do hospedeiro desempenha uma função importante na progressão da infeção e também no sucesso da terapêutica, dependendo num padrão genético complexo que é variável entre animais, por vezes até consoante a raça [5], entre outros fatores. Em animais suscetíveis a *Leishmania spp* existe uma falha na imunidade mediada por células e uma produção elevada de anticorpos não protetores, o que leva ao aparecimento de manifestações clínicas [1]. Já em animais resistentes a LCan, uma eficaz imunidade mediada por células é responsável por eliminar a doença, impedindo o começo de sinais clínicos [1]. O tipo de resposta imunológica estabelecida está também relacionado com o número de parasitas presente no organismo animal [2].

A LCan constitui um grave problema não só veterinário mas também de saúde pública. Além disso, é considerada uma doença reemergente, possivelmente devido a modificações ambientais ou à resistência dos parasitas e vetores aos fármacos e inseticidas usados na atualidade, entre outros fatores [8]. Inicialmente era uma doença que prevalecia apenas em zonas rurais mas atualmente está também estendida a cidades e zonas mais industrializadas [5]. Neste âmbito, existem fatores de risco que conduzem à expansão desta doença, sobretudo as alterações climáticas, as quais levam à propagação de vetores e ao surgimento de novos reservatórios, os movimentos populacionais, o turismo de longo curso, o comércio [3], as viagens com animais de estimação e as populações de cães que não recebem os cuidados necessários (sobretudo em abrigos e canis) [5], surgindo cada vez mais novos focos endémicos desta zoonose. O impacto económica da doença também é relevante, pois para além dos custos associados ao tratamento farmacológico de cães doentes, existem os custos inerentes ao acompanhamento e profilaxia destes animais em risco de infeção [5].

A leishmaniose é uma doença sistémica e severa e seu principal, mas não único, reservatório é o cão doméstico. Estima-se que existam cerca de 2,5 milhões de cães afetados só no sudoeste da Europa [5]. Outros reservatórios secundários e hospedeiros ocasionais vêm sendo mencionados, embora, por enquanto, não sejam tão relevantes: em Portugal a doença surge também em lobos, raposas, ratos (reservatórios selvagens) e gatos (outro reservatório doméstico, tal como o cão) [5].

A leishmaniose poderá classificar-se consoante as suas principais manifestações clínicas, diferenciando também nas taxas de mortalidade e de morbilidade [6] que lhe estão associadas, em: visceral, cutânea (localizada ou difusa) e mucocutânea [3]. Na Leishmaniose Visceral

(LVis), a mais grave das formas da doença, são afetados órgãos internos, sendo, por isso, fatal, se não for tratada [1, 10]. As formas cutânea e mucocutânea afetam a pele e junções mucocutâneas, manifestações que poderão resolver-se de forma espontânea, apesar de resultarem em cicatrizes desfigurantes [1]. A forma cutânea dá origem a nódulos e úlceras que poderão persistir durante vários anos e a forma mucocutânea afeta sobretudo boca, nariz e mucosas [10].

Quando existe infeção em humanos, geralmente trata-se de LVis, vulgarmente denominada *Kala-Azar*. A LCan é bastante mais difícil de tratar do que a leishmaniose em humanos [4], sendo neste último caso raras as reincidências, exceto nos indivíduos imunodeprimidos [11]. O tratamento em humanos é sobreponível ao praticado em cães, à exceção do fármaco alopurinol, que não tem eficácia no Homem.

Os sinais da LCan são muito variáveis e também inespecíficos, consequência da multiplicidade de órgãos afetados (pode envolver qualquer órgão, tecido e fluido biológico [12]), dos diversos mecanismos patogénicos envolvidos na doença e também das diferentes respostas imunes [1]. Algumas das principais manifestações clínicas e sintomas da LCan incluem alterações dermatológicas (como dermatite exfoliativa, nódulos [2], ulcerações, onicogribose [13], seborreia e alopecia) mas também outros sinais mais sistémicos como perda de peso, linfadenopatia, esplenomegalia, insuficiência renal [14] (que é a principal causa de morte [1] [2]), lesões oculares, diarreia crónica, epistaxis e atrofia muscular [2]. Em termos de parâmetros laboratoriais, é frequente ocorrer proteinúria [15], trombocitopenia, hiperglobulinemia, razão albumina/globulina diminuída, anemia [2], entre outros. O protozoário pode chegar a praticamente todos os sistemas do hospedeiro, conduzindo a uma imensa panóplia de sintomas inespecíficos no cão [13], dificultando, por vezes, o diagnóstico. Na Tabela 1 pode ser consultado um resumo dos principais sinais na LCan.

Tabela 1. Manifestações clínicas da Leishmaniose Canina (LCan) [2,13].

Manifestações				
Sistémicas	Mucocutâneas	Músculo-esqueléticas	Gastrointestinais	Oculares
Perda de peso	Dermatite exfoliativa	Atrofia muscular	Diarreia	Conjuntivite
Hipertermia/febre	Nódulos e Ulcerações	Artrite	Hepatomegalia	Queratite
Apatia	Onicogribose		Esplenomegalia	Uveíte
Linfadenomegalia	Seborreia		Hemorragia intestinal	Blefarite
	Alopecia			
	Hiperqueratose			
	Epistaxe			

O grau e a variabilidade dos sinais e sintomas de LCan dependem sempre do estado de progressão da doença, do estado nutricional do hospedeiro, da espécie infecciosa e ainda de fatores ambientais e sociais [3].

A profilaxia da LCan é um importante passo no controlo da doença, fazendo-se através de vacinação, a qual diminui o risco de contaminação aquando do contacto com o parasita e, sobretudo, através de repelentes contra as picadas de insetos, especialmente coleiras e soluções tópicas como *spray* e *spot-on* [2]. Embora a vacinação não seja totalmente efetiva, há estudos recentes que a consideram verossímil na futura profilaxia da doença, com novas alternativas imunoproláticas [1]. Também medidas profiláticas não farmacológicas, designadamente a manutenção dos animais em ambientes fechados durante o entardecer até ao amanhecer, ajudam no controlo da doença [1]. Quando as medidas profiláticas falham, o tratamento farmacológico - embora dificultado pela localização intracelular do parasita - constitui a única alternativa para o controlo da doença.

A LeishVet, uma associação científica sem fins lucrativos criada em 2005, procura estabelecer protocolos farmacológicos que auxiliem a prática diária dos médicos veterinários, padronizar critérios de diagnóstico da doença, promover a organização de eventos científicos destinados à discussão da leishmaniose e ainda fornecer informação atual sobre a maioria das temáticas envolventes [16]. Além disso, estabelece também normas de orientação onde fornece informação detalhada acerca da evolução da doença, diagnóstico, tratamento, monitorização e profilaxia. Na versão mais recente das suas orientações, publicadas a 16 de maio do corrente ano de 2016, a LeishVet refere que os protocolos atualmente utilizados na prática clínica veterinária abrangem os fármacos antimoniatos de meglumina, miltefosina, alopurinol e domperidona [17].

O tratamento farmacológico da doença tem como objetivo tanto uma regressão das manifestações clínicas como uma cura parasitológica [1,2]. Adicionalmente, pretende-se também uma ativação dos macrófagos, de modo a que as formas amastigotas intracelulares do parasita sejam eliminadas [18]. O tratamento farmacológico, quando abrange um fármaco com potencial imunomodulador conhecido, poderá aumentar a resposta imune do hospedeiro [18], levando a uma mais eficiente eliminação do parasita. Neste contexto, sabe-se que a utilização de agentes imunomoduladores é uma potencial profilaxia e/ou tratamento de doenças parasitárias, uma vez que estimula os mecanismos de defesa do hospedeiro, aumentando a produção endógena de citocinas [19] que poderão levar à ativação dos macrófagos, células essenciais à eliminação da doença por parte do hospedeiro.

De modo a avaliar a permanência de parasitas em cães assintomáticos recorre-se sistematicamente a técnicas de PCR (*Polymerase Chain Reaction*, reação em cadeia da polimerase), determinando se existe ou não uma cura parasitológica em cães submetidos a variados protocolos terapêuticos [1]. Estas técnicas permitem a amplificação de sequências

específicas do genoma do género *Leishmania* [12]. Nas técnicas de PCR são usadas várias amostras: de sangue periférico, de gânglios linfáticos, de medula óssea ou de outros tecidos onde o parasita existirá, supostamente [1]. Embora esta seja uma técnica específica e sensível [1], não se pode excluir a existência de falsos negativos e de falsos positivos, e tem de se ter em conta que um resultado negativo isolado não indica uma cura total, tal como um resultado positivo isolado não indica uma continuidade da infeção. De facto, é necessário um mínimo de três resultados negativos consecutivos num período de 18 meses para que um cão seja considerado totalmente curado [15]. As técnicas de PCR revelam-se bastante úteis não só na análise da eficácia de diferentes protocolos utilizados no tratamento farmacológico de LCan [20], mas também no seu diagnóstico [1], embora sejam usadas como técnicas maioritariamente qualitativas e não quantitativas. Também a análise de anticorpos anti-*Leishmania* poderá constituir um indicador de doença: uma elevação significativa dos níveis de anticorpos constituirá ou preverá uma reincidência, especialmente se a terapêutica farmacológica foi recentemente descontinuada [1,5]. Por outro lado, à medida que há uma progressão na remissão das manifestações clínicas, nem sempre se verifica uma redução proporcional nos níveis de anticorpos - alguns animais apresentam uma diminuição nestes valores só passados cerca de 6 meses a 1 ano após a descontinuação do tratamento, mas outros mantêm os níveis, apesar da melhoria dos sinais clínicos [1].

Até à data, ainda não se conhecem terapêuticas farmacológicas que permitam a eliminação total e definitiva de parasitas do hospedeiro: a cura clínica e regressão das manifestações clínicas são obtidas, ocorrendo uma redução da carga parasitária, mas nenhum animal fica livre de reincidências. Neste contexto, vários são os fármacos que permitem alcançar a remissão de manifestações clínicas - como o alopurinol, os compostos de antimónio pentavalente, a miltefosina ou a anfotericina B, entre outros -, porém, de uma forma apenas temporária, uma vez que em alguma altura da vida a doença poderá reaparecer, tratando-se, nesse caso, de uma reincidência. As reincidências poderão demorar semanas, meses ou até anos - apenas se sabe que nenhum animal fica permanentemente livre de LCan, pelo que se deve fazer uma monitorização recorrente em animais previamente afetados [2].

Em Portugal, o número de casos de LCan tem vindo a aumentar por todo o país. Com base em estudos de seroprevalência realizados há cerca de dez anos, foram consideradas endémicas algumas zonas de Portugal Continental: as regiões de Trás-os-Montes e Alto Douro, Algarve, Lisboa e Setúbal, a sub-região da Cova da Beira e os concelhos da Lousã e Évora [12,21]. Na Beira Interior, região da Cova da Beira, designadamente nos concelhos de Belmonte, Fundão e Covilhã, verificou-se uma prevalência total de 12,5% através de um estudo sero-epidemiológico do ano de 2005 [22], considerando-se esta zona como uma das regiões endémicas de Portugal. Além disso, observou-se que a prevalência de LCan é superior em cães de caça, seguindo-se os cães de rua, os cães de casa e rua e, por último, a menor incidência da doença registou-se nos cães exclusivamente de casa. Esta zoonose é uma doença de

declaração obrigatória (DDO) durante as campanhas de vacinação anti-rábica, desde 2002 [8,23]. Em 2008 foi criado o Observatório Nacional das Leishmanioses (ONLeish) cujos principais objetivos assentam na implementação e manutenção de uma rede de vigilância epidemiológica, para além de fornecer imensa informação *online* especialmente útil para os donos de cães [8,11].

2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é compilar, através de uma revisão da literatura de documentos publicados entre 2000 e 2015, a informação existente até à data acerca das abordagens farmacológicas que visam tratar e controlar a LCan, uma zoonose endémica preocupante, não só para a espécie canina - objeto de estudo neste trabalho - e sua qualidade de vida, mas também para a saúde pública, uma vez que surgem cada vez mais casos de leishmaniose visceral no ser humano.

Assim, este trabalho de investigação pretende elucidar quais os fármacos mais utilizados na prática clínica, incluindo os seus mecanismos de ação gerais e a sua potencial toxicidade e apontar os avanços recentes na gestão desta doença, referindo algumas das novas moléculas alvo de estudos nos últimos anos.

3. Métodos

Para a execução deste trabalho de revisão foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed*. Ao longo de todas as pesquisas foram utilizados critérios de exclusão e de inclusão, os quais estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios de Exclusão e de Inclusão utilizados na pesquisa de artigos científicos na plataforma *online PubMed*.

Critérios de Exclusão	Critérios de Inclusão
Artigos publicados antes do ano de 2000	Leishmaniose Canina
Imunologia e imunoterapia	Tratamento farmacológico
Imunoprofilaxia e vacinação	
Novas formulações de fármacos ¹	
Estudos <i>in vitro</i> ¹	
Espécies animais que não a canina	
Leishmaniose em humanos	
Artigos pagos ou não acessíveis através da ligação VPN da UBI	

¹ Poderão ser referidos, mas não explorados neste trabalho.

Inicialmente foram usadas as palavras-chave “*leishmaniasis*” e “*therapy*” ou “*toxicity*” ou “*side effects*” ou “*case study*”, com as quais se obteve um número muito elevado de artigos científicos. Os números de artigos obtidos nas pesquisas constam na Tabela 3.

Tabela 3. Quadro resumo dos resultados obtidos na primeira pesquisa de artigos científicos na plataforma *online PubMed*, a 29 de junho de 2016.

“<i>Leishmaniasis</i>”		Publicações desde 2000	Publicações desde 2010
	+ “ <i>therapy</i> ”	5109	2412
	+ “ <i>toxicity</i> ”	678	438
	+ “ <i>side effects</i> ”	1064	567
	+ “ <i>case study</i> ”	1452	622

Uma vez que a análise deste número elevado de publicações seria muito demorada, foram usadas palavras-chave mais concretas e restritivas, incluindo “*leishmaniasis and drug therapy in animals*”. Esta pesquisa resultou numa totalidade de 2592 publicações, das quais 715 datavam entre os anos de 2010 e 2016. Destes 715 artigos, foram selecionados 13 que estavam diretamente relacionados com o tema.

Posteriormente, a combinação de palavras-chave foi alterada para “*leishmaniasis and drug therapy in dogs*”, porque com o conjunto palavras indicado anteriormente surgiam muitos artigos que abordavam o tratamento da leishmaniose em humanos, tema que não se pretendia abordar neste trabalho. Com este ajuste de palavras-chave foram obtidas 264 publicações, das quais 190 datavam entre os anos 2000 e 2016. A partir destes 190 artigos foi feita uma nova seleção de publicações relevantes para este trabalho, tendo-se obtido um total de 42 artigos científicos a serem trabalhados, tal como demonstrado na Figura 2.

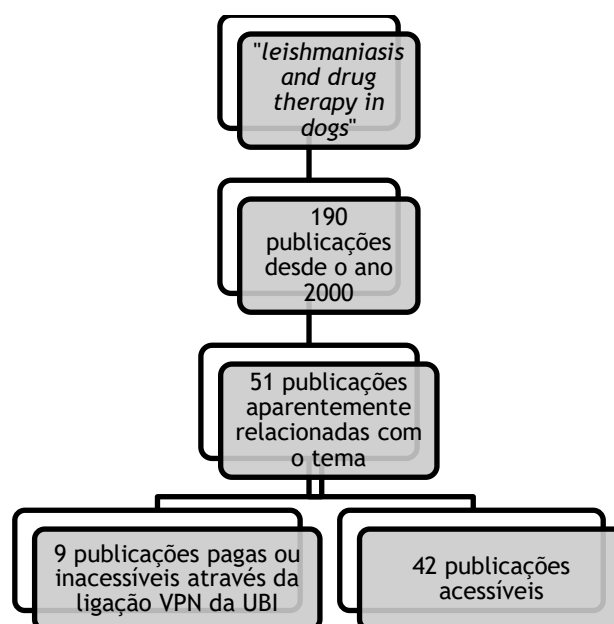


Figura 2. Processo de obtenção dos artigos a trabalhar, através das palavras-chave “*leishmaniasis and drug therapy in dogs*” na plataforma *online PubMed*, a 06 de julho de 2016.

Foi ainda realizada uma nova pesquisa com as palavras-chave “*leishmaniasis and pharmacological therapy in dogs*”, obtendo-se 67 publicações, 58 das quais datavam entre os anos 2000 e 2016. Destes 58 artigos, 9 estavam aparentemente relacionados com o tema, embora todos eles já estivessem incluídos no conjunto dos 42 artigos indicados na Figura 2.

Através de uma pesquisa manual de artigos, tendo em atenção as “publicações relacionadas” constantes na base de dados *PubMed* aquando da pesquisa bibliográfica e também alguma bibliografia incluída em artigos previamente pesquisados, foram adicionados manualmente 2 artigos. O número de publicações científicas a serem trabalhadas, bem como a sua proveniência, podem ser consultados na Figura 3.

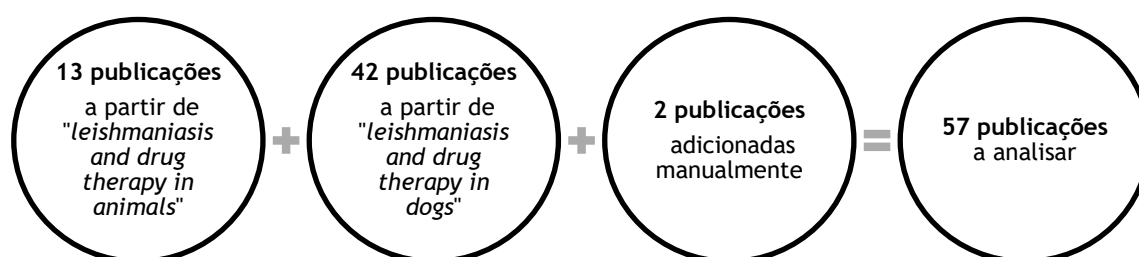


Figura 3. Compilação do número e proveniência das publicações obtidas na plataforma *online PubMed*.

De seguida, as publicações foram analisadas segundo uma ordem cronológica - das mais antigas para as mais recentes - de modo a traçar a evolução do uso de cada fármaco, até aos dias de hoje.

4. Tratamento Farmacológico da Leishmaniose Canina

O objetivo geral de qualquer tratamento farmacológico da LCan é sempre uma remissão inicial das manifestações clínicas e, posteriormente, um tratamento de manutenção com o intuito de prevenir futuras reincidências da doença [2]. Neste âmbito, considera-se que um tratamento tem sucesso quando há uma extinção nas manifestações clínicas e há uma normalização dos parâmetros bioquímicos e hematológicos [24]. No tratamento de LCan são usados diversos fármacos, quer em monoterapia, quer em associação, apesar de nenhum deles ser completamente efetivo e seguro. Nesta terapêutica são recorrentemente utilizados alopurinol, miltefosina, anfotericina B, compostos de antimónio pentavalente (como o antimoniato de meglumina) [2], entre outros, embora os protocolos farmacológicos disponíveis apresentem desvantagens, nomeadamente, em relação ao custo monetário, duração da terapêutica e eficácia.

Como já referido, nenhum fármaco, até à data, é considerado o fármaco ideal, uma vez que são comuns as reincidências, os efeitos secundários e o aparecimento de resistências [2,18]. Também devido à grande variabilidade de quadros clínicos apresentados por cães com a patologia em causa [1], à localização intracelular do parasita, à possibilidade de acumulação de formas amastigotas em diversos tecidos [4], às resistências e outros fatores, é extremamente complexo o processo de descoberta de uma cura eficaz da LCan.

Para além de um tratamento adequado, é necessária uma monitorização exímia uma vez findados os protocolos farmacológicos, para que seja plausível uma adequada gestão da doença [12], sendo necessária a avaliação do estado clínico do animal e da evolução dos parâmetros laboratoriais bioquímicos e hematológicos [4]. Assim, sempre que possível, deverão ser efetuadas análises bioquímicas e hematológicas e até mesmo a punção da medula óssea para a visualização do parasita [4]. Estes testes deverão ser efetuados sensivelmente após um mês do tratamento e, depois, de 4 em 4 meses e, por fim, de 6 em 6 meses ou, no mínimo, uma vez por ano, assim que o cão for considerado clinicamente estável [25].

Ao longo dos últimos anos, um número elevado de fármacos foi alvo de estudo para o tratamento da LCan e, embora muitos deles não estejam inseridos na prática farmacológica e veterinária diária do combate a esta doença, alguns apresentaram resultados promissores. No entanto, existem poucos dados no que respeita aos efeitos do uso a longo prazo destas terapêuticas alternativas, sobretudo em termos de reincidências e de toxicidade. De facto, é urgente a continuidade no estudo de novas moléculas que visam o tratamento da LCan, de modo a edificar um protocolo terapêutico efetivo na sua cura, pelo bem dos animais e pela melhoria da saúde pública. A partir da secção 4.19. deste capítulo encontram-se os fármacos e combinações de fármacos que habitualmente, por diferentes motivos, não representam terapêuticas farmacológicas usuais no tratamento da LCan, porém apresentam resultados promissores e são pontualmente usados, consoante as situações.

4.1. Análogos de Purinas - Alopurinol

O alopurinol é um análogo de purinas, especificamente da hipoxantina [2]. A atividade leishmanioestática do alopurinol é devida à formação de um análogo de trifosfato de adenosina (ATP) (análogo inativo da inosina [2]) altamente tóxico, o qual é incorporado no ácido ribonucleico (RNA) do parasita, resultando na inibição da síntese proteica [26].

Ao contrário de outras terapêuticas, o alopurinol é um fármaco bastante acessível em termos monetários e é administrado por via oral - *per os* (PO) -, evitando-se uma via parentérica mais invasiva e não apresenta efeitos secundários significativos [26], para além de urolitíase relacionada com a acumulação de xantina [1]. O alopurinol inibe a xantina oxidase, enzima que catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e desta última em ácido úrico. Deste modo, o alopurinol impede a transformação de hipoxantina em ácido úrico [4], o que resulta na acumulação de xantina. Uma vez que este fármaco não é usado no tratamento da LVIs no Homem, não existe o risco de transmissão de resistência dos reservatórios caninos para o ser humano [27]. A inconsistência nos resultados terapêuticos obtidos é a desvantagem mais relevante deste fármaco, sendo observável uma grande variabilidade e disparidade entre resultados observados em diferentes estudos [14]. A dosagem habitual de alopurinol em monoterapia situa-se entre 10 e 40 mg/kg por dia durante 2 a 24 meses ou 15 e 30 mg/kg por dia até resolução das manifestações clínicas [18], dividida em duas ou três tomadas diárias, embora doses superiores a 30 mg/kg por dia não pareçam apresentar grande vantagem em termos de eficácia [2]. Normalmente a duração do tratamento está dependente da resolução da sintomatologia associada a LCan, existindo uma grande dificuldade em comparar resultados pois a variabilidade da dose e da duração da terapêutica é elevada entre diferentes estudos e ensaios. No entanto, bons resultados são observados quando a administração de alopurinol dura pelo menos 6 meses [2].

Infelizmente, o uso de alopurinol não impede o aparecimento de uremia, condição muito comum tendo em conta que a insuficiência renal é uma das principais causas de morte em cães com LCan. Aliás, mesmo em humanos, o alopurinol pode causar nefrite aguda intersticial em doentes renais. Admitindo que os dados em humanos são extrapoláveis para a espécie canina, a dose de alopurinol deverá ser ajustada, nos cães cuja LCan é concomitante com insuficiência renal crónica [26].

Neste âmbito, um estudo publicado em 2006 estudou os efeitos do tratamento farmacológico com alopurinol na evolução da insuficiência renal em cães com LCan [28]. Para isso, foram formados três grupos distintos de cães sintomáticos para LCan: grupo A, onde os animais não tinham nem insuficiência renal nem proteinúria; grupo B, onde os cães tinham proteinúria assintomática; grupo C, onde os cães apresentavam proteinúria e azotémia, e todos os animais foram sujeitos a uma terapêutica com alopurinol 10 mg/kg PO, duas vezes por dia, durante 6 meses. Para além destes três grupos, existiram ainda outros dois, CA e CB, de

controle (não tratados com o fármaco mas apenas com placebo), constituídos por animais nas mesmas condições que os grupos A e B, respetivamente. Neste estudo, verificou-se que os cães do grupo A tratados com alopurinol não desenvolveram proteinúria, ao contrário do grupo de controle CA, em que esta surgiu em alguns dos animais. Já no grupo B, houve uma diminuição acentuada da proteinúria, chegando esta mesmo a desaparecer em 30% dos cães tratados no final do estudo, ao contrário do grupo de controle CB, onde a proteinúria assintomática se manteve inalterada. Por último, no grupo C, não existiram grandes alterações uma vez que o aumento na proteinúria não se demonstrou clinicamente significativo. Estes resultados sugerem que o alopurinol poderá não ser nefrotóxico em cães, embora o seja em humanos. Contudo, uma vez que uma redução da proteinúria não implica necessariamente uma progressão favorável das lesões renais, a dose de alopurinol deverá manter-se diminuída em cães insuficientes renais, pelo menos até surgirem dados mais claros acerca desta temática.

Num estudo efetuado em 2000 [26], que consistia num ensaio clínico realizado de forma cega e aleatória e sujeito a controle mediante placebo, foram envolvidos 45 cães previamente diagnosticados com LCan. Estes foram divididos em dois grupos: grupo A (37 animais) e grupo B (8 animais), sensivelmente na proporção de 4:1, por questões éticas. O grupo A foi o grupo de maior dimensão por ser esse o destinado a tratamento adequado, enquanto o grupo B consistiu no controle do estudo: durante 4 meses, o grupo A recebeu 10 mg/kg de alopurinol PO, duas vezes por dia, e o grupo B foi tratado com uma formulação placebo, nas mesmas condições. Alguns dos cães desenvolveram insuficiência renal ao longo do ensaio (três no grupo A e um no grupo B), acabando por morrer - há que ter em conta que esta toxicidade poderá dever-se à própria doença e não à terapêutica levada a cabo com alopurinol. Além disso, observou-se que os cães do grupo A apresentaram não apenas um progresso positivo do seu estado clínico global - notório pela melhoria de sinais clínicos previamente detetados como conjuntivite, linfadenopatia periférica, esplenomegalia, estomatite ulcerativa, epistaxis, dermatite exfoliativa, ulcerações cutâneas, atrofia do músculo mastigatório, blefarite e hiperqueratose nasal - mas também de alguns parâmetros laboratoriais - visíveis através da melhoria da hemoglobina, da linfopenia e da hiperglobulinemia, entre outros. Os cães do grupo B não demonstraram quaisquer progressos, embora tenha sido detetada uma diminuição inexplicável da densidade de protozoários nos gânglios linfáticos; no grupo A, esta diminuição surgiu também na medula óssea. Estes dados sugerem que o fármaco ou destrói os protozoários ou diminui a sua capacidade de multiplicação. A determinação da presença de parasitas nos gânglios linfáticos e em amostras de medula óssea foi efetuada através de técnicas de PCR. Apenas um animal do grupo A se tornou assintomático, sendo que os restantes apresentaram uma diminuição dos sinais clínicos manifestados inicialmente. A determinação parasitológica através de técnicas de PCR tem grande importância na determinação da eficácia do tratamento farmacológico, por exemplo, na maioria dos casos os

resultados são positivos para a permanência de parasitas na pele, embora não sejam visíveis manifestações clínicas da doença [20].

Embora o alopurinol, na dose de 10 mg/kg, duas vezes por dia, em monoterapia, durante 4 meses, reestabeleça grande parte dos sinais clínicos negativos e seja eficaz numa manutenção gradual da remissão da doença, este não representa uma terapia curativa, como já referido. Assim, prevê-se que em cães assintomáticos o alopurinol administrado diariamente previna o aparecimento de novas manifestações clínicas de LCan. Além disso, foram obtidas taxas mais elevadas de cura quando a administração de alopurinol é associada ao fármaco antimoniatado de meglumina [26], combinação de fármacos que será analisada posteriormente neste trabalho.

Para além das técnicas de PCR para avaliação da infeção em cães já tratados com alopurinol, estudou-se a possibilidade de avaliar as proteínas de fase aguda (PFA), nomeadamente a proteína C reativa (ProCR) [29]. As PFA são proteínas séricas produzidas no fígado, e que aumentam em situações inflamatórias, como é o caso da LCan [29]. Neste âmbito, verificou-se que a concentração de ProCR aumentava em humanos com LVIs e que depois diminuía com a resolução dos sinais e sintomas, daí que estas proteínas sejam vistas como marcadores adicionais na monitorização da LCan, detetáveis através da colheita de amostras sanguíneas [29]. Embora sejam necessários mais estudos comparativos com outras técnicas mais sensíveis e eficazes, as PFA poderão ser usadas para avaliar a resposta inicial à terapêutica com alopurinol, como marcadores adicionais na averiguação do momento ideal para descontinuar a terapêutica ou ainda no prognóstico de futuras reincidências após o término do tratamento com alopurinol [29].

Em 2015 surgiu a primeira publicação a relatar a existência de estirpes de *L. infantum* resistentes ao alopurinol, associando-as às reincidências da LCan [27]. Este tópico merece especial atenção e constitui uma grande preocupação para a saúde pública, pois a resistência a este fármaco - o qual constitui a terapêutica maioritária no controlo a longo prazo da doença [27] - poderá aumentar a transmissão do parasita não apenas para outros cães mas também para humanos. A eficácia do alopurinol é superior em cães não tratados previamente do que naqueles em tratamento; é ainda cerca de quatro vezes inferior em cães em que se observaram reincidências comparativamente aos que se encontravam em tratamento [27].

4.2. Compostos de Antimónio Pentavalente

Os compostos de antimónio pentavalente são amplamente utilizados no tratamento farmacológico da leishmaniose e atualmente são ainda considerados o tratamento de escolha para a resolução das manifestações clínicas desta doença, não apenas na LCan mas também na LVIs no humano. Os compostos de antimónio pentavalente como classe de fármacos incluem o antimoniatado de meglumina (Glucantime®), o mais usado, e o estibogluconato de sódio (Pentostam®), usado em menor escala. Esta classe caracteriza-se por ser constituída por

pró-fármacos pentavalentes, os quais são convertidos biologicamente às suas formas trivalentes ativas [3].

Os compostos de antimónio pentavalente inibem seletivamente as enzimas do parasita necessárias às oxidações glicolítica e de ácidos gordos [2] e são considerados fármacos leishmanicidas ou parasiticidas [13]. Apesar de constituírem o tratamento farmacológico de escolha, esta classe de fármacos também não permite uma terapia curativa da LCan: há remissão das manifestações clínicas, por vezes até é verificada uma cura parasitológica (ou seja, o animal aparenta ficar livre de parasitas, sobretudo no sangue, na medula óssea e/ou nos gânglios linfáticos), mas rapidamente surgem reincidências da doença. Uma vez que não se atinge uma eliminação completa dos parasitas do hospedeiro, um cão sem manifestações clínicas da doença continuará a representar um reservatório da mesma [13]. Devido às várias reincidências são necessários múltiplos ciclos de tratamento e o uso repetido de compostos de antimónio pentavalente como primeira linha terapêutica tem levado ao aumento da resistência a esta classe de fármacos, tendo surgido estirpes de *Leishmania* resistentes aos mesmos [30]. A suscetibilidade a estes compostos é comprovadamente menor em estirpes isoladas de cães previamente tratados com antimoniato de meglumina, o que leva a crer que o uso aumentado e continuado de compostos de antimónio pentavalente originará uma rápida propagação de estirpes de *Leishmania* resistentes a esta classe de fármacos [30].

O uso de formulações lipossômicas com compostos de antimónio pentavalente poderá aumentar a eficácia do fármaco e reduzir a sua toxicidade [31], sendo possível atingir concentrações plasmáticas e volumes de distribuição mais elevados e taxas de eliminação diminuídas [2]. Contudo, o elevado custo das formulações lipossômicas limita a sua utilização em grande escala na prática clínica [32]. Assim, tal como em qualquer otimização da terapêutica, dever-se-á ter em conta a relação custo-efetividade.

4.2.1. Antimoniato de Meglumina (Glucantime®)

O antimoniato de meglumina é o composto de antimónio pentavalente mais utilizado no tratamento da LCan, sendo mesmo o fármaco mais utilizado na gestão desta patologia, de entre todas as classes. A dose habitualmente usada de antimoniato de meglumina situa-se no intervalo 50 a 150 mg/kg por dia [2,18] e quando o fármaco é administrado nesta dose, durante um mínimo de 3 ou 4 semanas, obtêm-se elevadas taxas de remissão das manifestações clínicas da LCan, sendo que em alguns casos esta remissão de sinais e sintomas chega a ser total [2,18]. Outros estudos defendem a administração de antimoniato de meglumina 75 mg/kg, por via subcutânea (SC), duas vezes por dia [13], parecendo existir uma ótima remissão das manifestações clínicas nestas condições. Contudo, apesar da resolução da sintomatologia, cães assintomáticos parecem continuar infetados pelo parasita, e daí o reaparecimento da doença.

A citologia e as biópsias de aspirados dos gânglios linfáticos e do baço não são suficientemente sensíveis para afirmar uma cura parasitológica, pois a detecção de parasitas em animais assintomáticos é baixa [13], o que não significa que estes não estejam presentes.

Uma menor eficácia é verificada quando o tratamento farmacológico é inferior a 3 ou 4 semanas ou quando este é intermitente (em dias alternados). Mais ainda, os resultados são superiores quando a duração da terapêutica é de 4 semanas, ao invés de 3 semanas.

As doses praticadas em protocolos que supõem a administração do fármaco em dias alternados variam entre 50 e 300 mg/kg por dia, sendo a duração do tratamento muito variável, entre 6 e 25 semanas [2]. Tal como já referido, os resultados obtidos com estes protocolos não são tão promissores como aqueles que são observados aquando da administração diária do fármaco. Para além disso, estas doses mais elevadas e administradas durante períodos mais longos não são necessariamente mais vantajosas. Pelo contrário, obtêm-se taxas de sucesso muito díspares, e até contraditórias [2], entre diferentes estudos.

Embora seja um dos tratamentos mais utilizados em primeira linha para o tratamento da LCan, este fármaco é apenas eficaz na remissão temporária das manifestações clínicas da doença [30]. A taxa de reincidência é extremamente elevada, variando entre 70 e 100% após 6 a 12 meses. Em alguns estudos esta percentagem pareceu não ser tão elevada possivelmente devido a uma duração do tratamento muito extensa, por vezes até 25 semanas [2].

O antimoniato de meglumina tem a desvantagem de ser administrado por via parentérica (subcutânea SC, intramuscular IM ou intravenosa IV [2]) e de poder induzir resistência em tratamentos repetidos ou prolongados, sendo as reincidências bastante comuns [26]. Além disso, a administração IM na zona pélvica poderá causar fibrose muscular e claudicação [4] e a administração IV tem a desvantagem de poder levar a tromboflebitis [4]. Apesar de a administração SC estar associada a inflamações localizadas no local de administração, é a forma mais segura destas, sendo indolor e origina maior biodisponibilidade e permanência do fármaco do organismo, sendo, por isso, a mais utilizada [4].

Existem poucos dados acerca do uso de antimoniato de meglumina em cadelas grávidas, porém, há uma indicação de que este fármaco possa prevenir a transmissão vertical de LCan [33].

Em termos de toxicidade, a nível sistémico, são observáveis letargia [2], apatia, anorexia [34], formação de abscessos, celulite [1] e algumas alterações gastrointestinais - como vômitos e diarreia [2,34]. Além disto, existe uma relação entre a administração de antimoniato de meglumina e o aumento, ainda que reversível, das enzimas hepáticas, pelo que poder-se-á considerar que o fármaco tem algum potencial hepatotóxico [34]. Por ter eliminação renal, é

compreensível que se procure um tratamento farmacológico alternativo em animais que sofram de uma insuficiência renal mais severa. A um nível local, é comum ocorrer uma reação inflamatória no local da injeção [2,34]. Em casos bastante mais raros, registam-se não apenas emese e anorexia mas também melenas, estomatite e desidratação, o que, eventualmente, nos casos mais graves, conduzirá à morte do animal [34]. O antimoniato de meglumina origina toxicidade cardíaca em humanos, manifestada através de arritmias cardíacas (por vezes fatais), alterações no eletrocardiograma ou até morte súbita [35]. No entanto, estudos em cães não revelam evidências de tal toxicidade na espécie canina [35]. É de notar que a toxicidade descrita não constitui um impedimento à inclusão dos compostos de antimónio pentavalente na terapêutica farmacológica da LCan pois é claramente perceptível que os benefícios terapêuticos ultrapassam os riscos.

Como já referido, o uso de novas formulações, sobretudo as lipossómicas, pode oferecer vantagens terapêuticas, aumentando a eficácia e reduzindo a toxicidade do antimoniato de meglumina. De facto, com este tipo de formulações, as doses usadas e a duração da terapêutica são consideravelmente inferiores - quatro administrações de 6,5 mg/kg por dia, com quatro dias de intervalo [32]. Apesar das doses diminuídas, existem também alguns efeitos secundários associados ao antimoniato de meglumina quando veiculado em formulações lipossómicas, já que é verificada alguma toxicidade aguda transitória, visível através de taquicardia, taquipneia, midríase seguida de miose, vômitos, sialorreia, entre outros, embora apenas durante os 15 minutos que sucedem a administração do fármaco [32]. Os benefícios terapêuticos alcançados com formulações lipossómicas incluem uma mais prolongada eliminação do parasita dos gânglios linfáticos, do baço e do fígado, embora também nestes protocolos terapêuticos não se atinja a completa cura [32]. Os resultados clínicos poder-se-ão considerar semelhantes aos obtidos com o uso tradicional do fármaco, porém, é notável a grande redução da dose de antimoniato de meglumina, resultando numa diminuição do risco de toxicidade do fármaco; mais ainda, a diminuição da frequência das administrações também é vantajosa [32] e poderá resultar numa maior adesão à terapêutica por parte dos donos dos cães.

4.2.2. Estibogluconato de Sódio (Pentostam®)

O estibogluconato de sódio é um composto de antimónio pentavalente usado no tratamento da LCan, embora não seja extensamente aplicado na prática veterinária dos dias de hoje. Aparentemente, a reincidência de manifestações clínicas de LCan não é tão elevada quando se usa estibogluconato de sódio (cerca de 40%), quando comparado com antimoniato de meglumina (quase sempre superior a 70%) [2]. No entanto, são necessários mais estudos de modo a obter resultados consistentes acerca da eficácia deste composto de antimónio pentavalente.

4.3. Combinação de Alopurinol com Antimoniato de Meglumina

Um dos protocolos mais comuns, considerado o mais utilizado no tratamento farmacológico da LCan, consiste na combinação do análogo de purinas, alopurinol, e do composto de antimónio pentavalente, antimoniato de meglumina. Tal como em monoterapia, o alopurinol é administrado por via oral enquanto o antimoniato de meglumina é administrado SC, IM ou IV.

Nesta combinação, regra geral, o alopurinol é administrado durante 4 meses a 5 anos, enquanto o antimoniato de meglumina de 3 a 8 semanas [2]. Provavelmente, a melhoria das manifestações clínicas dever-se-á sobretudo ao composto de antimónio pentavalente, uma vez que os resultados obtidos com esta combinação são praticamente sobreponíveis aos observados com o antimoniato de meglumina em monoterapia [2]. A mais-valia do uso concomitante do alopurinol reside na sua atividade leishmaniosstática [2], o que é extremamente importante na prevenção de reincidências. De facto, nesta abordagem, quando o alopurinol é administrado durante períodos de tempo iguais ou superiores a 5 meses, as taxas de reincidência diminuem para valores a rondar os 10% [2], os quais são significativamente inferiores aos obtidos com o antimoniato de meglumina em monoterapia. Neste contexto, vários estudos defendem a administração de alopurinol diariamente, numa primeira fase que pode chegar até 12 semanas e, posteriormente, durante uma semana (7 dias) por mês, sendo que através deste protocolo poderá ser possível evitar totalmente as reincidências [2]. As doses usuais de alopurinol variam entre 10 [36] e 40 mg/kg por dia, habitualmente divididas em duas tomas diárias, embora a taxa de reincidência não aparente ser influenciada significativamente pela dose administrada [2]. Os efeitos indesejáveis desta combinação de fármacos parecem dever-se sobretudo ao antimoniato de meglumina, e incluem fraqueza e alguns efeitos gastrointestinais [2], não parecendo existir risco para a vida do animal.

Através de técnicas de PCR aplicadas num estudo [36] onde foram coadministrados alopurinol (10 mg/kg por dia, PO) e antimoniato de meglumina (100 mg/kg por dia, SC), durante 30 dias, confirmou-se que esta combinação de fármacos gera, para além da melhoria da condição geral e bem-estar do animal, um decréscimo na concentração do parasita em diversos tecidos. De facto, tanto em amostras sanguíneas como em aspirados dos gânglios linfáticos e em biópsias da pele houve uma diminuição na carga de ácido desoxirribonucleio (DNA) do parasita [36]. De modo a evitar novos sinais e sintomas, entende-se que a terapêutica farmacológica com alopurinol deva ser, em muitos cães com LCan, de carácter crónico, prevenindo futuras manifestações clínicas da doença, as quais constituem reincidências. Neste âmbito, registaram-se intervalos de tempo alargados sem manifestações clínicas da doença, os quais poderão chegar até aos 65 meses, ou seja, mais de 5 anos [18]. Vários estudos apontam esta combinação entre o alopurinol e o antimoniato de meglumina como sendo a mais eficaz até à data no tratamento da LCan [18,36,37].

Recentemente, surgiu a combinação da formulação lipossômica de antimoniato de meglumina (AML) e alopurinol [38], onde se aliam a nanotecnologia e a terapêutica tradicional. O protocolo instituído foi o seguinte: seis doses de AML 6,5 mg/kg por dia, PO, administradas a cada 4 dias de intervalo e alopurinol 20 mg/kg por dia, PO, durante 140 dias - com ambos os fármacos a serem iniciados simultaneamente. A concomitância do uso dos dois fármacos levou a uma diminuição significativa da carga parasitária na medula óssea, baço e pele após o tratamento, observando-se a uma taxa de cura de cerca de 50%, 200 dias após o início da terapêutica [38]. A obtenção de resultados PCR-negativos no fígado foi também demonstrada, possivelmente devido à grande acumulação de antimônio neste órgão, possibilitada pela formulação lipossômica [38]. Mais ainda, especula-se que resultados ainda superiores possam ser obtidos com o aumento do número de doses de AML, com o uso mais prolongado de alopurinol e ainda com a melhoria da formulação lipossômica, permitindo-se que o fármaco atinja órgãos alvo do parasita que não estejam facilmente acessíveis [38].

4.4. Combinação de Alopurinol com Estibogluconato de Sódio

O fármaco estibogluconato de sódio, embora não seja o composto de antimônio pentavalente habitualmente combinado com análogos de purinas, também leva a bons resultados quando usado concomitantemente com o alopurinol.

O tratamento concomitante com alopurinol e estibogluconato de sódio é efetuado em três fases [24]: primeiramente, é administrado alopurinol 15 mg/kg de 12 em 12 horas até ser visível uma melhoria das manifestações clínicas; de seguida, mantém-se o alopurinol no mesmo esquema e adiciona-se estibogluconato de sódio 30 mg/kg SC, uma vez por dia - esta terapêutica concomitante dura um mês; por último, mantém-se o alopurinol em monoterapia, na mesma dosagem previamente referida, durante 8 meses. Este protocolo foi aplicado num estudo publicado em 2005, no qual todos os cães receberam um tratamento de suporte que incluía suplementos de vitaminas, proteínas e sais minerais e ainda uma coleira inseticida para precaver novas transmissões do parasita [24]. No estudo referido observaram-se melhorias significativas no estado clínico dos animais, para além de alterações benéficas em vários parâmetros bioquímicos. Após o término dos 8 meses da terceira e última etapa do tratamento, observou-se que a recuperação foi praticamente total e não foram verificadas reincidências nesse período [24], embora fosse necessário um acompanhamento mais duradouro. É de ressaltar que para além dos dois fármacos usados foi também usado um tratamento de suporte, o qual terá sido também essencial para a prevenção de reinfeções e para a manutenção do bem-estar geral dos animais.

Embora a combinação de fármacos em causa leve a resultados positivos, esta não é tão eficaz quanto a combinação de antimoniato de meglumina com alopurinol previamente detalhada. De facto, a eficácia do alopurinol na remissão da doença é semelhante, mas a taxa de cura

parasitológica é inferior com estibogluconato de sódio, aspecto que também se verifica quando os dois compostos de antimônio pentavalente são comparados em monoterapia [2].

4.5. Anfotericina B

A anfotericina B (AnfB) - um antifúngico da classe dos macrólidos - é usada no tratamento da LCan e também constitui um dos fármacos de primeira linha no tratamento da LVis no humano, especialmente se existir coinfeção com HIV/SIDA (Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida) [14]. A AnfB é uma molécula anfipática e quando diluída em água está presente em três formas distintas: monómeros solúveis (a forma ativa do fármaco), oligómeros solúveis e agregados insolúveis (o estado mais tóxico) [14]. Este composto tem atividade leishmanicida [15] e apresenta alguma seletividade de ação pois liga-se preferencialmente ao ergosterol presente nas membranas celulares, destruindo a sua permeabilidade [14] e formando poros que induzem choque osmótico [15], levando à morte celular por plasmólise [4]. Este fármaco é administrado por via IV, havendo várias formulações disponíveis: diluída em água, diluída em óleos ou lípidos ou na sua forma dita pura [2].

A AnfB é altamente nefrotóxica, envolvendo um mecanismo de vasoconstrição renal e diminuição da taxa de filtração glomerular [14,15], sendo esta uma das suas principais desvantagens. Assim, o seu uso é contraindicado em animais insuficientes renais crónicos, uma sequela bastante recorrente da LCan [26]. Neste âmbito, é de referir a extrema importância da monitorização da função renal antes e durante o tratamento, pois quanto mais cedo se diagnosticar a insuficiência renal maior é a probabilidade de atenuar ou de reverter essa condição [15]. Pela sua elevada nefrotoxicidade, é muito comum a encapsulação do fármaco em lipossomas ou a sua diluição num óleo de feijão de soja ("*soya bean oil*") [14,15], evitando a formação de agregados insolúveis em água. No entanto, o preço elevado dessa formulação limita a sua utilização frequente [15]. A toxicidade da AnfB inclui ainda o aparecimento de febre, vômitos, anorexia e periflebites [2].

Num estudo neste âmbito, um grupo de 19 cães com manifestações clínicas de LCan e com deteção de protozoários em amostras de medula óssea foi tratado com uma mistura lipídica de AnfB [14] constituída por 10 mL de uma solução mãe que consistia em 50 mg de AnfB e 10 mL de água destilada combinada com 30 mL de água destilada e 10 mL de uma solução lipídica contendo óleo de feijão de soja 10% (cada mililitro desta mistura corresponde a um miligrama de AnfB). Cada um dos 19 cães foi sujeito à terapêutica duas vezes por semana, durante um mês, segundo o seguinte esquema: durante sensivelmente uma hora receberam 50 ml/kg de NaCl 0,9% seguido de 10 ml/kg de manitol 20%, de forma a prevenir uma diminuição abrupta da taxa de filtração glomerular; de seguida, durante 30 a 60 minutos, receberam uma dose progressivamente aumentada da mistura lipídica de AnfB, desde 1 mg/kg até um máximo de 2,5 mg/kg, concentração determinada com base na creatinina

sérica antes de cada administração IV. Em todos os casos, a dose total de fármaco, no somatório de todas as administrações, foi sempre superior a 10 mg/kg. Após o tratamento, e por razões éticas, os cães foram mantidos com alopurinol 20 mg/kg/dia, durante 7 dias por mês, de forma a evitar reincidências. Após um mês do final do tratamento verificou-se uma taxa de sucesso de 82%, com base na eliminação dos parasitas das amostras de medula óssea (14 em 17 cães apresentaram um resultado negativo), recolhidas no final do tratamento e também por comparação das manifestações clínicas de LCan neste período e antes do início da terapêutica. Dois cães morreram durante o tratamento, embora não tenha sido possível provar uma relação de causalidade entre o fármaco e a morte dos animais. Como efeitos secundários da AnfB, foram verificados uma elevação, ainda que reversível, da creatinina sérica, e também anorexia, vômitos e febre [14]. Devido ao seu elevado potencial de nefrotoxicidade, recomenda-se a monitorização da creatinina sérica aquando do tratamento com AnfB. A eficácia do tratamento foi comprovada através da regressão das manifestações clínicas e da eliminação dos parasitas de amostras de medula óssea, averiguado através de técnicas de PCR. Uma das vantagens da utilização de AnfB é o seu baixo risco para a saúde pública, uma vez que não são relatados casos de resistência ao fármaco [14].

O protocolo referido anteriormente foi também aplicado num estudo posterior [15] onde 16 cães apresentando seborreia, perda de peso e epistaxis, entre outros sinais e sintomas, foram curados tendo em conta o desaparecimento das manifestações clínicas e também a ausência de protozoários em amostras de medula óssea. De facto, depois de 5 meses do término do tratamento alcançou-se uma taxa de 87,5% de animais com PCR-negativo para os parasitas em amostras de medula óssea.

Tal como já referido, a principal desvantagem do uso de AnfB é a sua toxicidade. Neste contexto, foram relatados aumentos dos valores de creatinina e de ureia no sangue, bem como vômitos e anorexia [2]. A principal preocupação reside na forte nefrotoxicidade verificada em doses terapêuticas. Este inconveniente impede que a AnfB seja um fármaco de primeira linha no tratamento da leishmaniose, pelo que têm surgido estudos de novas formulações e novos sistemas de entrega do fármaco, como são os lipossomas, as nanoesferas e as microesferas, que têm como objetivo permitir atingir uma maior concentração do fármaco no fígado e no baço, ao invés de nos rins e pulmões, diminuindo a toxicidade e efeitos secundários associados. Infelizmente, existe um elevado custo associado a estas formulações [39]. Assim, pretende-se um equilíbrio entre custos, toxicidade e atividade anti-*Leishmania*. Adicionalmente, estudos recentes procuram alargar o uso da AnfB e estabelecer as nanoemulsões como sistema de entrega deste fármaco, uma vez que são também sistemas lipídicos que permitem a redução a toxicidade mas com a vantagem do seu baixo custo e facilidade de fabrico [40].

4.6. Derivados Alquilfosfocolina

4.6.1. Miltefosina (Milteforan®)

A miltefosina surgiu como uma das terapêuticas para o tratamento da LVIs em humanos, sendo que previamente tinha interesse como antineoplásico [37,41-44]. Devido aos resultados positivos em humanos, e apesar de alguns efeitos adversos relatados em cães [42], foi estudada a aplicabilidade da miltefosina no tratamento da LCan visceral. Este fármaco é uma molécula simples, muito estável, com boa segurança e alta eficácia. Para além de ser diretamente tóxica para parasitas do género *Leishmania*, promove a ativação dos macrófagos e aumenta a produção de intermediários reativos e leishmanicidas de azoto e oxigénio [41,42,43]. Adicionalmente, a miltefosina parece interferir no metabolismo dos fosfolípidos e na biossíntese das membranas celulares dos parasitas, resultando em morte celular [45]. Graças à sua atividade direta contra o parasita, parte da sua ação é independente do sistema imunitário do hospedeiro [44,46]. Pela sua facilidade de administração oral em solução, facilmente adicionada aos alimentos [46], e pela sua baixa toxicidade, a miltefosina tem-se afirmado como um fármaco verdadeiramente promissor no tratamento da LCan.

Os únicos efeitos secundários relatados até à data são do foro gastrointestinal, designadamente vómitos [41,45] e diarreia [47]. Mais raros, mas também possíveis, são a anorexia, taquicardia, fadiga, arritmia e agravamento da queratite [45]. A miltefosina é bem tolerada e os seus efeitos secundários não são clinicamente significativos, mesmo em cães com doença renal e/ou hepática, pois mesmo estes consentem o tratamento, não se observando alterações prejudiciais em parâmetros laboratoriais como, por exemplo, nos níveis de creatinina [44,46].

Num estudo, a dose de miltefosina 2 mg/kg por dia, PO, foi administrada a 18 cães, durante 30 dias [42]. A possibilidade de administração por via oral é notável, já que terapêuticas farmacológicas com eficácia semelhante no contro da LCan, como os compostos de antimónio pentavalente, exigem a administração parenteral. Ao 30º dia e todos os meses durante um ano foram recolhidos aspirados dos gânglios linfáticos e amostras sanguíneas e analisados por PCR, de modo a avaliar a eficácia da miltefosina. Após um mês de tratamento verificou-se uma regressão, embora incompleta, da sintomatologia e uma diminuição progressiva do DNA do parasita. Apesar das melhorias, verificou-se um novo aumento do DNA do parasita entre os meses 9 e 12, consistente com uma reincidência da doença [42]. De facto, há uma diminuição progressiva do parasita até aos 6 meses após o tratamento, sendo que este volta a aumentar, também progressivamente, a partir dessa data [41].

A mesma dosagem de miltefosina foi avaliada num outro estudo [45] com 96 cães, durante 28 dias. Os resultados observados foram semelhantes: durante o tratamento houve regressão das manifestações clínicas características da LCan e diminuição dos resultados *Leishmania* positivos em esfregaços de medula óssea; nos 28 dias seguintes após o fim do tratamento, o

efeito terapêutico manteve-se. Provavelmente, tal facto deve-se ao tempo de meia-vida de cerca de sete dias da miltefosina, ocorrendo acumulação do fármaco no plasma, tendo em conta a sua administração diária repetida [45].

Adicionalmente, após o tratamento com miltefosina há um aumento dos níveis de interferão gama (INF- γ) [41], uma citocina envolvida na imunidade específica. Por este motivo, este interferão poderá vir a ser considerado um marcador para avaliar a eficácia do tratamento ou para prever reincidências pois níveis aumentados comprovam a eficácia, níveis diminuídos sugerem ativação da doença.

Apesar dos resultados favoráveis obtidos em diversos estudos, a monoterapia com miltefosina não é recomendada no tratamento da LCan [41,42] pois não promove uma total cura, nem parasitológica (o que já é recorrente com outros fármacos), nem clínica. No entanto, a combinação deste fármaco com outros de comprovada eficácia contra a LCan, como o alopurinol, tem também sido estudada.

4.6.2. Oleilfosfocolina

A oleilfosfocolina (OIFC) consiste num análogo da miltefosina, tendo maior eficácia que esta após administração oral. Este composto tem uma semivida de cerca de 60 horas em cães saudáveis, bem como uma excelente biodisponibilidade oral [47].

A dose avaliada em cães saudáveis foi de 4 mg/kg, administrada oralmente, numa formulação lipossómica, uma vez por dia. Primeiramente, o regime terapêutico foi administrado a um grupo de cães saudáveis, durante 28 dias, sendo que não se observaram efeitos secundários significativos. Posteriormente, aplicou-se a mesma abordagem num grupo de cães com LCan, desta vez com a duração da terapêutica reduzida para 14 dias, apenas por precaução [47]. O protocolo referido foi aplicado a 8 cães com LCan e os resultados obtidos demonstraram-se promissores: em termos de manifestações clínicas e de recuperação do peso corporal os resultados foram visíveis em todos os animais, com uma marcada redução na frequência e na severidade das lesões dermatológicas, embora após três meses de acompanhamento não se tenha verificado a cura parasitológica dos animais [47]. De facto, após esse tempo, a maioria dos cães apresentou-se PCR positivo para DNA de *L. infantum* em amostras de medula óssea, o que sugere que os parasitas permanecem em latência neste local [47].

Quanto à toxicidade e efeitos secundários, apenas uma minoria dos animais manifestou ligeiras alterações gastrointestinais, como vómitos e diarreia, não sendo suficientes para considerar a descontinuação do tratamento.

Durante o período de acompanhamento de três meses não se verificaram reincidências, apesar da permanência residual de parasitas na medula óssea [47]. Contudo, é necessário alargar este período, especialmente porque com o análogo miltefosina foi verificado que o

período mais propício a reincidências é 6 meses após o término do tratamento, quando se verifica um pico na carga parasitária [47]. Adicionalmente, são necessários mais estudos com diferentes doses desta molécula, uma vez que a cura parasitológica não foi obtida aplicando o protocolo aqui mencionado. Para além de novos regimes de dosagem, com longos períodos de acompanhamento e amostras mais abrangentes, é também necessário o estudo da combinação de OIFC com alopurinol.

4.7. Combinação de Alopurinol com Miltefosina

A miltefosina, pelo seu efeito leishmanioestático [46] e não leishmanicida, deverá ser combinada com um outro fármaco de comprovada eficácia no tratamento da LCan. Neste âmbito, ao combinar a miltefosina com alopurinol mantiveram-se as doses habitualmente usadas de cada um dos fármacos individualmente: miltefosina 2 mg/kg por dia e alopurinol 10 mg/kg por dia, ambos durante 30 dias, PO [43]. Depois do primeiro mês com a administração concomitante dos dois fármacos, manteve-se a terapêutica com alopurinol na mesma dose, durante um ano [43]. Com esta estratégia, foi notório o decréscimo da carga de DNA parasitário nos gânglios linfáticos e dos anticorpos anti-*Leishmania*, para além da visível melhoria das manifestações clínicas [43]. Passado um ano, a carga de DNA do parasita nos gânglios linfáticos demonstrou-se significativa e as reincidências após 6 meses foram algo frequentes [43]. Em alguns casos, aplicou-se um segundo ciclo de miltefosina [43], mas com este tratamento não foi possível eliminar a carga parasítica residual remanescente do primeiro ciclo. Contudo, em algumas circunstâncias a carga parasítica diminuiu, pelo que se poderá considerar um tratamento com dois ciclos de miltefosina, acompanhados de uma longa terapêutica com alopurinol [43].

Num estudo, a combinação de miltefosina com alopurinol revelou ser uma estratégia tão eficaz quanto a combinação de antimonio de meglumina com alopurinol [46], resultando numa melhoria gradual dos sinais clínicos e na diminuição da carga parasitária, depois de um mês de tratamento com ambos os fármacos. No entanto, estudos mais recentes [37] apresentam resultados ligeiramente diferentes e demonstram que a combinação do antimonio de meglumina com alopurinol é mais eficaz que a combinação explorada neste tópico. Neste estudo comparativo foram testadas a combinação (A) de antimonio de meglumina (100 mg/kg SC, por dia, durante 30 dias) e alopurinol (10 mg/kg PO, por dia, durante 30 dias) e a combinação (B) de miltefosina (2 mg/kg PO, por dia, durante 30 dias) e alopurinol (na mesma dosagem anteriormente referida), ambos os protocolos seguidos da administração de alopurinol nas mesmas doses, durante todo o período de acompanhamento dos cães, o qual foi de seis anos [37]. Com a combinação A observou-se uma melhoria mais rápida das manifestações clínicas, embora em ambos os protocolos os animais não apresentem sinais clínicos da doença aos três meses após o tratamento, e também uma menor taxa de reincidências, após doze meses do tratamento [37]. Apesar de interessantes, estes

resultados terão de ser confirmados através de mais estudos, incluindo um maior número de animais.

Devido ao seu potencial para criar resistências e também à sua longa semivida, dever-se-á monitorizar a miltefosina e ter o cuidado de cuidadosamente completar os ciclos de tratamento, respeitando os protocolos terapêuticos instituídos [43]. Adicionalmente, há que ter em conta que, à semelhança de outros tratamentos, é difícil a cura parasitológica, visto haver uma diminuição da carga parasitária, mas muito raramente a sua extinção dos gânglios linfáticos, podendo surgir reincidências. Contudo, a combinação apresentada atua na replicação do parasita [43] e retarda a progressão da LCan visceral.

4.8. Aminosidina

A aminosidina é também conhecida como paromomicina ou monomicina e é um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos. Este antibiótico atinge elevadas concentrações intracelulares, interferindo com a subunidade ribossômica 30S do RNA e inibindo a síntese proteica de parasitas *Leishmania* [2,3]. Este fármaco é tido como eficaz no tratamento da LCan, embora em contrapartida se revele tóxico para o hospedeiro [48].

Num estudo observou-se que a aminosidina origina resultados positivos na remissão das manifestações clínicas quando administrada SC durante 3 semanas na dose de 5 mg/kg, uma vez por dia (resolução da doença em cerca de 30% dos casos) e na dose de 3,5 mg/kg, duas vezes por dia (resolução da doença em cerca de 50% dos casos) [2]. Adicionalmente, resultados variáveis entre cerca de 90 a 100% de resolução da doença foram obtidos quando este fármaco foi administrado durante 3 a 4 semanas, SC, na dose de 5 mg/kg duas vezes por dia [2]. Abordagens terapêuticas com administração de aminosidina em doses superiores a 5 mg/kg, duas vezes por dia, não demonstraram uma maior eficácia, mas apenas uma maior incidência de toxicidade [2]. Por outro lado, alguns autores defendem a administração de 15 mg/kg SC, durante 3 semanas, numa toma única diária [48] - a toma única diária de um aminoglicosídeo aumenta a eficácia do tratamento e aparenta reduzir a toxicidade quando comparada com várias administrações diárias. Assim, a dosagem ótima de aminosidina ainda não foi totalmente estabelecida, existindo alguma controvérsia nos protocolos terapêuticos instituídos.

Infelizmente, também ocorreram reincidências alguns meses após o uso da aminosidina. No entanto, elevadas doses conferem uma menor taxa de reincidência mas um potencial agravado para efeitos secundários, pelo que é essencial a consciência da relação entre benefício e risco.

A toxicidade deste fármaco, por ser um aminoglicosídeo, está geralmente associada a oto e nefrotoxicidade. Neste âmbito, foram observados aumentos nos níveis de creatinina, surdez bilateral (ainda que reversível) e, em casos extremos de sobredosagem, o fármaco pode levar

à morte do animal [2]. O uso de aminosidina está contraindicado em cães com insuficiência renal. Os efeitos secundários aumentam proporcionalmente com a dose administrada.

4.9. Fluoroquinolonas

4.9.1. Marbofloxacin

A marbofloxacin é um fármaco de uso exclusivo veterinário [49]. É uma fluoroquinolona de 3ª geração, com uma biodisponibilidade oral de cerca de 100%, baixa ligação às proteínas plasmáticas e elevado volume de distribuição. Graças à sua semivida de 14 horas poderá ser administrada uma única vez ao dia [50]. O seu mecanismo de ação envolve a inibição de topoisomerasas de DNA. Além disso, a marbofloxacin parece estimular a produção de derivados de óxido nítrico (NO_x), os quais poderão levar à morte do parasita [50].

Além de estudos *in vitro*, este fármaco foi também testado *in vivo*, na dosagem 2 mg/kg, PO, por dia, durante 10, 20, 28 e 40 dias [51]. Os animais foram acompanhados durante um total de 9 meses, verificando-se uma taxa de reincidência não demasiado elevada (12,5%, correspondente a 3 em 24 cães). O protocolo terapêutico foi considerado eficaz, quando se verificou um aumento do peso corporal, uma regressão das manifestações clínicas até níveis assintomáticos e culturas negativas do parasita nos gânglios linfáticos [51]. Assim, tal eficácia foi atingida em 5 cães do grupo exposto ao fármaco durante 28 dias, em 4 cães dos grupos de 10 e 20 dias e em 4 cães do grupo de 40 dias. A resposta à marbofloxacin aparentou ser superior quando esta não é a primeira escolha para o tratamento da LCan [49,51], isto é, quando o animal já foi submetido a outros protocolos terapêuticos incluindo outros fármacos com atividade anti-*Leishmania*. Neste estudo estabeleceu-se que a administração de marbofloxacin durante 28 dias apresenta melhores resultados quando comparada com terapêuticas de duração inferior (10 dias) e superior (40 dias) [51].

Embora este seja um fármaco com potencial leishmanicida *in vitro* [50], são necessários mais estudos, nomeadamente em cães infetados naturalmente com LCan, *in vivo*, para que se possa demonstrar a sua eficácia no tratamento da doença.

A administração de 2 mg/kg PO, uma vez por dia, de marbofloxacin apresenta potencial para o tratamento da LCan em cães em monoterapia, demonstrando segurança (ausência de efeitos tóxicos observáveis, excetuando alguma falta de apetite e vômitos, os quais resolvem espontaneamente [49]) e eficácia clínica, com uma baixa taxa de reincidências. A facilidade na administração (PO), a sua única toma diária e a administração durante um curto período de tempo (28 dias) são fatores positivos no que respeita à adesão à terapêutica, o que resulta numa melhor gestão da doença. Com o intuito de corroborar os resultados obtidos com o estudo referido anteriormente e de avaliar a evolução clínica a longo termo dos animais tratados com marbofloxacin, desenvolveu-se um novo ensaio [49] onde se seguiu o protocolo farmacológico primeiramente referido: 2 mg/kg, PO, por dia, durante 28 dias, tendo-se

acompanhado a evolução dos animais durante um ano. Com este estudo, comprovaram-se os resultados já previamente obtidos, pois a marbofloxacina afirmou-se eficaz na resolução das manifestações clínicas da doença, geralmente associada a uma diminuição da carga parasitária em amostras sanguíneas [49]. Neste contexto, procedeu-se ainda à comparação dos resultados verificados com a marbofloxacina com os obtidos noutros estudos com o fármaco miltefosina, os quais se demonstraram semelhantes, com as mesmas vantagens de administração PO uma única vez ao dia, durante 28 dias. Assim sendo, alguns autores [49] propõem a fluoroquinolona marbofloxacina como um fármaco também promissor no tratamento da LCan, especialmente no tratamento de reincidências.

4.9.2. Enrofloxacina

A enrofloxacina, tal como a marbofloxacina, é um antibiótico da classe das fluoroquinolonas, pelo que o seu mecanismo de ação consiste na inibição da enzima bacteriana DNA girase, topoisomerase II, envolvida no superenrolamento do DNA. Este é um fármaco considerado seletivo uma vez que não inibe significativamente as topoisomerasas de mamíferos [52]. A principal razão do uso deste fármaco na terapêutica da LCan é devido à sua utilidade na terapêutica das lesões dermatológicas que recorrentemente estão presentes nas manifestações clínicas da doença. Uma vez que são frequentes as infeções bacterianas secundárias a estas lesões é usada a enrofloxacina, pela sua eficácia antibacteriana [52], apresentando atividade contra um vasto leque de bactérias gram-positivas e gram-negativas [52].

Num estudo publicado em 2004 [52], em que se procurava estabelecer a eficácia da enrofloxacina contra *L. infantum*, dividiu-se uma amostra de 36 cães em três grupos: grupo I, tratado com enrofloxacina 20 mg/kg, PO, uma vez por dia, durante 30 dias; grupo II, tratado com enrofloxacina (20 mg/kg) e metronidazol (10 mg/kg), ambos PO, uma vez por dia, durante 30 dias; e grupo III, antimoniato de meglumina 100 mg/kg, em duas doses diárias de 50 mg/kg, SC, durante 30 dias. Os dados do grupo II serão apresentados no próximo tópico e os dados do grupo III serviram apenas para controlo, dada a já provada eficácia do antimoniato de meglumina na remissão das manifestações clínicas de LCan.

Assim, observou-se que a enrofloxacina não possui atividade direta contra *L. infantum* nem inibe as topoisomerasas do DNA do parasita [52]. De facto, apenas em alguns casos este fármaco se demonstrou benéfico na melhoria dos sinais e sintomas dos animais, nomeadamente na cura das lesões dermatológicas apresentadas por todos os cães submetidos a este tratamento farmacológico. Apesar da remissão desta manifestação clínica, também neste caso ocorreram reincidências em quase metade dos animais, os quais voltaram a manifestar o mesmo tipo de lesões. Contudo, a segurança da enrofloxacina aparenta ser excelente, dado que a grande parte dos animais não manifestou qualquer tipo de efeitos secundários ao fármaco.

Deste modo, a enrofloxacin não cura a LCan e o seu uso em monoterapia não é recomendado para a manutenção farmacológica da doença, pois não existem resultados benéficos suficientes que suportem a sua utilização sistemática. Contudo, pela sua ótica atividade antibacteriana, o uso de enrofloxacin está indicado nos casos de LCan em que surgem lesões dermatológicas associadas a bactérias incluídas no espectro de ação do fármaco em causa, condição que é recorrente [52]. Assim, a enrofloxacin pode aumentar o efeito terapêutico de outros tratamentos farmacológicos convencionais da LCan, particularmente quando existem infeções da pele secundárias à doença.

4.10. Combinação de Enrofloxacin com Metronidazol

O metronidazol é frequentemente usado atualmente como um antibacteriano no tratamento de infeções causadas por organismos anaeróbicos. Embora o seu mecanismo de ação não seja ainda totalmente claro, sabe-se que este envolve a formação de radicais livres que levam à destruição do DNA bacteriano [52].

No mesmo estudo referido no tópico anterior [52], a combinação de enrofloxacin com metronidazol demonstrou ter um efeito sinérgico, uma vez que se obtiveram melhores resultados na cura das lesões dermatológicas quando a enrofloxacin foi administrada concomitantemente com metronidazol. Apesar disto, também esta combinação não é eficaz na cura da LCan nem é suficiente para a manutenção farmacológica da doença.

4.11. Combinação de Espiramicina com Metronidazol (Stomorgyl®)

A combinação de espiramicina com metronidazol tem já alguma aplicação no contexto das patologias veterinárias, sendo utilizada em cães e gatos quando estes sofrem de infeções na cavidade oral, otite, sinusite, entre inúmeras outras doenças [53]. A espiramicina é um antibiótico da classe dos macrólidos.

A combinação dos dois antibióticos é administrada PO, uma vez por dia, durante 13 semanas: 25 mg/kg de metronidazol e 150 000 UI/kg de espiramicina [2]. Também esta terapêutica carece de estudos mais aprofundados e específicos, embora tenha demonstrado alguma eficácia no tratamento de LCan uma vez que houve uma remissão parcial, ou completa em alguns casos, das manifestações clínicas da doença. Contudo, não se obtiveram resultados PCR negativos após o tratamento. Em termos de reincidências, a taxa rondou os 20%, 4 meses após o término do tratamento [2].

O uso concomitante de espiramicina e metronidazol demonstra-se promissor essencialmente como terapêutica de segunda linha da LCan, quando existe intolerância aos restantes tratamentos ditos convencionais, quando estes são inefetivos ou ainda quando a via oral é requerida [53].

4.12. Combinação de Antimoniato de Meglumina, Espiramicina e Metronidazol

A eficácia da combinação de espiramicina com metronidazol já foi referida previamente neste trabalho. A esta combinação, juntou-se o composto de antimónio pentavalente antimoníato de meglumina, com eficácia definida e comprovada no tratamento da LCan. O uso concomitante de antimoníato de meglumina e metronidazol pode estar associado a uma ação sinérgica, uma vez que o metronidazol exerce a sua ação mais ao nível do baço enquanto o antimoníato de meglumina tem ação principalmente no fígado [54].

Num estudo neste contexto, formaram-se quatro grupos de animais [54] de modo a estudar a eficácia da combinação: M2A (antimoníato de meglumina durante 2 meses e alopurinol durante 3 meses); M1A (antimoníato de meglumina durante 1 mês e alopurinol durante 3 meses); M2S (antimoníato de meglumina durante 2 meses e combinação de espiramicina e metronidazol durante 3 meses); e M1S (antimoníato de meglumina durante 1 mês e combinação de espiramicina e metronidazol durante 3 meses). As dosagens usadas de cada fármaco são as já referidas no ponto anterior, com alopurinol 10 mg/kg, PO, duas vezes por dia e antimoníato de meglumina 55-100 mg/kg, SC, duas vezes por dia. No estudo observou-se que a combinação dos três fármacos discutida nesta secção não parece oferecer uma vantagem significativa em relação à combinação de antimoníato de meglumina com alopurinol, pois foram verificados sensivelmente os mesmos resultados nos quatro grupos em estudo. Ainda assim, verificaram-se resultados ligeiramente melhores no grupo M2S, ou seja, com o uso concomitante de antimoníato de meglumina, espiramicina e metronidazol, quando o composto de antimónio pentavalente é administrado durante dois meses [54].

4.13. Péptidos Antimicrobianos

Os péptidos antimicrobianos (PA) são proteínas naturais com propriedades antibióticas e fazem parte do sistema imunitário de todos os seres vivos [55], nomeadamente da imunidade inata ou não específica. O seu principal mecanismo de ação prende-se com a permeabilização da membrana plasmática. Neste âmbito, resultados favoráveis têm sido obtidos *in vitro* com compostos como dermaseptinas, cecropinas, melitinas, gomesinas, entre outros. Apesar disso, esta é ainda uma classe muito pouco usada no combate da LCan, muito pela falta de informação dos seus efeitos *in vivo* e da sua atividade contra parasitas do género *Leishmania* [55].

4.13.1. Oct-CA(1-7)M(2-9)

O Oct-CA(1-7)M(2-9) consiste num PA sintético e trata-se de um péptido híbrido de cecropina A - melitina [55]. Cecropina A e melitina são ambos PA naturais, o primeiro derivado da hemolinfa da espécie de traças *Hyalophora cecropia* e o segundo derivado da apitoxina, o vulgarmente conhecido veneno das abelhas.

O primeiro estudo *in vivo* da atividade anti-*Leishmania* de PA em LCan naturalmente adquirida [55] foi levado a cabo em 8 cães recentemente diagnosticados com a doença e nunca tratados farmacologicamente. Todos os cães receberam três doses (nos dias 0, 2 e 4) de 5 mg de Oct-CA(1-7)M(2-9), à exceção de um animal que recebeu três doses de 10 mg; administradas por infusão intravenosa. Uma semana após a última dose, todos os animais iniciaram terapêutica com compostos de antimônio pentavalente, por questões éticas. Neste estudo, foi relatada uma diminuição na densidade de parasitas em amostras de sangue periférico após a administração de Oct-CA(1-7)M(2-9). Apesar de este péptido apresentar um curto tempo de meia-vida (cerca de 30 minutos), a parasitemia foi inferior uma semana após o tratamento do que logo após a terceira e última dose. Assim, os autores deste estudo [55] levantaram a hipótese de que estes PA possam permanecer em micelas existentes no plasma, as quais são fagocitadas, atingindo elevadas concentrações nos vacúolos dos parasitas e promovendo a síntese de óxido nítrico através de um citocina, o que acabará por reduzir a parasitemia. Além disso, foi também sugerido um certo efeito pós-antibiótico (EPA) dos PA.

Pouco se sabe acerca dos efeitos adversos e da segurança dos PA, embora no estudo supracitado não tenha sido relatada qualquer toxicidade decorrente do tratamento. Aliás, seis meses após o término da terapêutica com PA todos os cães se encontravam saudáveis, à exceção de um animal que morreu após a administração de Oct-CA(1-7)M(2-9) devido a insuficiência renal já descrita na altura do diagnóstico da LCan. Deste modo, verificou-se que a administração de Oct-CA(1-7)M(2-9) em cães com LCan é, aparentemente, segura [55].

Para a cura da LCan não é apenas necessária uma ação anti-*Leishmania* mas também uma interação entre o parasita e o próprio sistema imunitário do hospedeiro. Neste contexto, os PA constituem moléculas sinalizadoras com funções na imunidade tanto inata como adaptativa e são imunomoduladores que combatem a resistência e estimulam a supressão da doença [55]. As resistências aos PA são raras, facto que também surge como uma vantagem em relação a outros agentes mais utilizados, como é o caso dos compostos de antimônio pentavalente.

A necessidade de mais estudos e mais ensaios com esta classe de compostos é bastante clara, embora se possa afirmar que a utilização de Oct-CA(1-7)M(2-9) no tratamento da LCan naturalmente adquirida aparenta ser efetiva e segura [55].

4.14. Cetoconazol

O cetoconazol é um antifúngico que tem vindo a ser testado no tratamento de LCan, administrado PO na dosagem de 7 mg/kg por dia durante 7 a 13 semanas, tendo-se verificado uma taxa de cura de cerca de 70% - em termos de remissão das manifestações clínicas. Contudo, não existe informação clínica acerca de reincidências nem acompanhamento a longo prazo dos animais submetidos a esta terapêutica farmacológica [2]. Assim, são necessários mais estudos neste âmbito para que se possam reter conclusões.

4.15. Pentamidina

A pentamidina é um composto aromático capaz de danificar o DNA de protozoários. Esta molécula está associada a uma elevada toxicidade, podendo causar hipotensão arterial, taquicardia, vômitos e reações inflamatórias no local de injeção, já que é administrada por via IM [2]. O fármaco é administrado por via IM, duas vezes por semana, na dose de 4 mg/kg, durante 4 semanas consecutivas. Uma vez terminadas as 4 semanas de tratamento, faz-se um intervalo de 3 semanas sem o fármaco, sendo que após esse período, o animal é sujeito a um novo ciclo, semelhante ao que já lhe foi administrado [2]. Com esta abordagem, foi observada uma remissão da doença, sem reincidências nos 6 meses seguintes [2]. Infelizmente, não existem dados acerca dos efeitos secundários experienciados pelos animais e é necessário um acompanhamento mais duradouro após o tratamento, de forma a confirmar a inexistência de reincidências.

4.16. Domperidona

A domperidona é um fármaco anti-emético, tendo, entre outras, ação antagonista do recetor D2 da dopamina [19,56,57]. Um dos seus efeitos é o estímulo da produção de prolactina, aumentando-se a sua concentração sérica. Neste âmbito, sabe-se que a prolactina desempenha funções no sistema imunitário, embora o mecanismo não esteja totalmente elucidado [47,56,57]. De facto, sabe-se que a prolactina leva à libertação de interleucinas e de INF- γ , para além originar a ativação de macrófagos, estimulando a resposta do sistema imunitário do hospedeiro [19]. Deste modo, pode considerar-se a domperidona como um fármaco imunomodulador no tratamento inicial de LCan. A monitorização da concentração sérica de prolactina deverá ser feita em todos os protocolos que incluam a domperidona [56].

A domperidona apresenta vantagens como baixo custo, possível administração oral e baixa incidência de efeitos adversos, sendo viável a sua administração a cães com insuficiência renal [56]. Apenas raramente são descritos efeitos secundários sistémicos, nomeadamente porque este fármaco não atravessa significativamente a barreira hematoencefálica [56].

A domperidona foi testada oralmente na dose de 1 mg/kg, duas vezes por dia, durante um mês, em monoterapia, num grupo de 98 cães [56], os quais foram acompanhados durante um ano após o término do tratamento. O fármaco em causa mostrou-se eficaz na regressão das manifestações clínicas e na diminuição no número de anticorpos anti-*Leishmania* no organismo hospedeiro. À semelhança das restantes terapêuticas farmacológicas, também este fármaco não constitui uma terapêutica curativa [56]. Ainda assim, são necessários mais estudos que confirmem a efetividade da monoterapia com domperidona no tratamento da LCan, que avaliem várias doses do fármaco de modo a estabelecer a dose ideal, que incluam um maior número de animais e cujo acompanhamento seja mais extenso. Uma das hipóteses será integrar a domperidona como imunomodulador nos protocolos que abrangem alopurinol e antimonio de meglumina.

A domperidona foi também estudada como profilaxia da LCan, tendo-se administrado uma suspensão oral deste fármaco a 0,50 mg/kg por dia, durante 30 dias consecutivos, a cada 4 meses [19]. A domperidona estimula a resposta imunitária mediada por células, uma vez que aumenta a ativação dos macrófagos, as células responsáveis pela primeira linha de defesa contra *Leishmania spp* [19]. Desta forma, para além do controlo da doença na sua fase mais inicial, a domperidona parece eficaz na redução do risco de infeção e de doença ativa em cães expostos a *L. infantum* [19]. Aliás, o risco de desenvolver a doença é sete vezes superior em cães não tratados profilaticamente com domperidona do que em cães que receberam a terapêutica mencionada, comprovando-se o benefício da utilização deste fármaco profilaticamente na prevenção da LCan, sobretudo em zonas endémicas [19]. Durante as épocas mais propícias à propagação do vetor, recomenda-se a repetição da terapêutica proposta, protegendo o animal num possível contacto com o parasita, concomitantemente com repelentes tópicos [19].

4.17. Combinação de Domperidona com Furazolidona

A furazolidona é um derivado nitrofurânico com atividade leishmanicida, através da disrupção da membrana nuclear e de alguns organelos [57]. Num estudo procurou-se determinar a eficácia da combinação deste fármaco com o imunomodulador domperidona, cujo papel na resposta imune à LCan já tem vindo a ser estudado, como referido anteriormente.

O protocolo proposto consistiu em 21 dias de administração de furazolidona 35 mg/kg por dia, PO, em duas doses diárias (17,5 mg/kg a cada 12h) seguido de 10 dias de administração de domperidona 1 mg/kg, PO, duas vezes por dia, completando-se um ciclo de 31 dias [57]. Em cães onde as melhorias nas manifestações clínicas não foram notórias, repetiu-se o ciclo de tratamento (31 dias), até um máximo de três ciclos (93 dias). A amostra consistia em 8 cães com LCan causada por *L. braziliensis*, dos quais 7 foram curados clinicamente, sem reincidência de manifestações clínicas durante os doze meses de acompanhamento. Apesar da melhoria clínica, raspagens da pele permaneciam PCR positivo para *L. braziliensis*.

A combinação de domperidona com furazolidona consiste num possível tratamento sintomático da LCan causada por *L. braziliensis*, o qual dependerá sempre da integridade do sistema imunitário do hospedeiro [57].

4.18. Trifluralina

A trifluralina é um herbicida que inibe o crescimento e diferenciação dos géneros *Leishmania*, *Toxoplasma*, entre outros [58]. Este composto tem elevada afinidade para o principal componente dos microtúbulos, as tubulinas, e, ao ligar-se, causa disrupção celular, afetando negativamente a mobilidade celular e a capacidade de mitose [58]. Este é um composto seletivo, uma vez que não interfere marcadamente com as tubulinas de mamíferos [58]. Apesar da sua atividade contra o género *Leishmania*, este composto requer uma formulação

lipossômica [58], devido à sua baixa solubilidade aquosa. Deste modo, a trifluralina foi incorporada em lipossomas, o que confere a desvantagem do elevado custo monetário.

Num estudo com este composto [58], cinco cães saudáveis foram infetados, por via IV, com *L. infantum*, originando-se LCan induzida, não adquirida naturalmente. Cinco meses após a infeção começaram a surgir vários sinais e sintomas consistentes com LCan, como linfadenopatia, alopecia, perda de peso, ulcerações e onicogribose. Seis meses após a infeção foram submetidos a trifluralina 10 mg/kg, IV, uma vez por dia, durante 10 dias. Um mês após o término do tratamento verificou-se uma melhoria geral das manifestações clínicas, com remissão gradual de algumas delas. Nos três meses seguintes, período de acompanhamento dos animais após o tratamento, a remissão da doença foi mantida, contudo, os níveis de anticorpos anti-*Leishmania* apenas diminuíram ligeiramente [58]. Assim, ou seria necessário esperar mais tempo após o fim do tratamento para se avaliar adequadamente a esperada diminuição sobre os níveis de anticorpos anti-*Leishmania*, ou a trifluralina não é eficaz nesta diminuição. Também se verificou um aumento nos níveis de INF- γ na medula óssea, nos gânglios linfáticos e na pele, e de interleucina 2 (IL-2) nos gânglios linfáticos [58], os órgãos alvo do parasita. O INF- γ e a IL-2 são citocinas envolvidas na mediação da imunidade específica, produzidas em resposta a linfócitos T, as quais fomentam a reação imunitária. Assim, a melhoria do estado clínico dos animais após o tratamento poderá também estar ligada a uma resposta imunitária que conferirá imunidade contra o parasita [58].

Apesar da trifluralina aparentar constituir uma terapêutica promissora no tratamento da LCan, esta não está disponível na União Europeia (EU) desde 20 de março de 2008, uma vez que se revela altamente tóxica para os organismos aquáticos, tem uma elevada persistência nos solos e não é facilmente biodegradável [59].

4.19. Novas Abordagens Terapêuticas

Aquando da análise dos artigos científicos selecionados, foi perceptível que uma grande parte deles datava do ano 2015, referindo novas moléculas com atividade contra o género *Leishmania* nunca antes estudadas. Apesar de, neste âmbito, as publicações não referirem especificamente o tratamento farmacológico da LCan e não obstante a disparidade entre elas e os artigos explorados até ao momento, é de certa forma relevante para este trabalho referir superficialmente alguns dos novos compostos com atividade anti-*Leishmania*, uma vez que estes representarão alguns dos pontos de partida para o estabelecimento de futuros protocolos farmacológicos que auxiliem a gestão desta patologia. Deste modo, inclui-se este tópico na presente revisão da literatura, embora nenhuma das moléculas referidas nos pontos seguintes tenha ainda o seu uso documentado na espécie que se pretende tratar: *Canis lupus familiaris*, o cão.

O processo de descoberta de fármacos é uma temática importante pois é através deste procedimento que se traçam alguns dos caminhos a seguir no futuro da Leishmaniose, seja ela

canina ou não. Este processo procura sempre alternativas mais vantajosas às existentes, estudando-se compostos mais potentes e seletivos e menos tóxicos, tentando também racionalizar os custos e o tempo [6].

Uma vasta gama de novos compostos, não apenas sintéticos mas também naturais, tem vindo a ser estudada no que respeita à sua potencial atividade contra *Leishmania spp.* Os compostos naturais são uma alternativa ainda pouco explorada e documentada quando se fala em desenvolvimento da terapêutica farmacológica da leishmaniose, embora seja perceptível uma notória fase de desenvolvimento [6]. A diversidade de compostos naturais é imensurável, pelo que há que investir e fomentar a investigação de tantas estruturas promissoras existentes neste contexto.

Atualmente, têm sido estudados quinolonas e seus derivados [3], compostos derivados do selénio (Se) [60], compostos baseados no anel pirazol [61], compostos nitroimidazol-oxazole [62], análogos do dissulfiram em combinação com iões metálicos divalentes [63], chalconas sintéticas [64], vários fenóis naturais [3], terpenos [3], a flavona apigenina [65], o flavonoide estricnobilavona [66], bisabolol [67] e raiz de *Physalis angulata* [68], entre muitos outros. Alguns destes serão apresentados de forma resumida nos tópicos subsequentes do presente documento. Parte dos compostos já referidos não foram explorados neste trabalho por não se incluírem no seu âmbito, sobretudo pelo seu direcionamento para o tratamento da leishmaniose em humanos.

4.19.1. Compostos derivados do Selénio

O selénio (Se) é um composto mineral há muito reconhecido pelas suas propriedades antioxidante, antiviral, anti-tumoral e anti-parasítica. Certos derivados de Se têm demonstrado uma promissora atividade leishmanicida, sendo que alguns parasitas expressam seleno-proteínas e são até capazes de metabolizar este mineral [60].

Estudos em ratinhos infetados com *L. major* revelaram a capacidade que alguns derivados do Se têm em reduzir a carga parasitária no sangue, as manifestações clínicas da patologia e a taxa de mortalidade [60] que lhe é associada. Assim, pensa-se que parte destes compostos induza a morte do parasita (das formas amastigotas mas também das formas promastigotas) através da estimulação da produção de NO (já conhecido pelo seu papel na morte das células infetadas com *Leishmania spp.*, dada a necessidade da sua presença nos macrófagos para uma eficaz imunidade mediada por células), bem como iniba a proliferação das formas promastigotas de *L. major*, através de alterações mitóticas do ciclo celular [60].

Assim, os compostos de Se afirmam-se como uma excelente opção futura para o tratamento da leishmaniose cutânea, não apenas pela sua atividade leishmanicida e baixa toxicidade para os macrófagos, mas também pelo seu baixo custo e possibilidade de administração PO [60].

4.19.2. Combinação de Dissulfiram e seus análogos com lões metálicos divalentes

Já há largos anos que o dissulfiram é usado para o tratamento do alcoolismo e, mais recentemente, tem revelado algumas propriedades anti-tumorais e anti-parasítica, o que sugere uma ampla gama de potenciais usos até então desconhecidos [63]. O mecanismo de ação anti-*Leishmania* do dissulfiram passará pela disrupção do transporte transmembranar de prótons [63]. Este fármaco é ativo contra amastigotas intracelulares de *L. donovani* e contra amastigotas e promastigotas de *L. infantum*. Além disso, verificou-se, através de estudos em ratinhos infetados com *L. major*, que a administração de dissulfiram 160 mg/kg levou à redução em 50% das lesões dermatológicas das patas dos ratinhos, comparativamente àqueles não tratados [63].

A adição de sais de metais divalentes, como o zinco, poderá ainda potencializar a ação do dissulfiram. O zinco apresenta propriedades anti-infecciosas e efeitos anti-parasitários e, consequentemente, alguma eficácia no tratamento da diferentes lesões dermatológicas, incluindo leishmaniose cutânea [63]. Assim, a combinação descrita, especificamente de dissulfiram e cloreto de zinco ($ZnCl_2$) [63], poderá ter aplicação como terapêutica oral e/ou tópica no tratamento na leishmaniose cutânea e visceral, embora mais estudos, nomeadamente clínicos, sejam necessários.

4.19.3. Flavonoides

4.19.3.1. Apigenina

A apigenina é uma flavona natural encontrada em várias frutas e vegetais e tem uma vasta gama de atividades já conhecidas, nomeadamente antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e anti-parasitária [65]. O mecanismo pelo qual exerce atividade anti-parasitária não é totalmente conhecido, embora este englobe a produção de espécies reativas de oxigénio, as quais induzem a autofagia do hospedeiro e promovem a morte do parasita [65].

A atividade anti-*Leishmania* da apigenina foi avaliada *in vitro* (em macrófagos infetados com promastigotas intracelulares de *L. amazonensis*) e *in vivo* (em ratinhos com leishmaniose cutânea) [65]. Em estudos *in vitro*, a apigenina demonstrou ter atividade seletiva leishmanicida contra os macrófagos infetados. Também em estudos *in vivo* esta flavona também foi eficaz, reduzindo o tamanho das lesões dermatológicas e diminuindo a carga parasitária, e mostrou baixa toxicidade (não foram detetadas alterações nem hepáticas nem renais) e boa biodisponibilidade oral [65]. Assim, estes resultados deverão fomentar novos estudos que visem a avaliação da apigenina para o tratamento farmacológico da leishmaniose.

4.19.3.2. Estricnobilavona

A estricnobilavona pertence à classe dos flavonoides, os quais representam um potencial novo grupo de compostos com atividade contra *Leishmania spp.* Este composto tem atividade *in vitro* contra formas promastigotas e amastigotas de *L. amazonensis*, diminuindo a carga parasitária em macrófagos murinos, com baixa toxicidade nestas células [66]. O mecanismo de ação deste flavonoide foi avaliado, bem como a sua atividade contra *L. infantum*, sendo que se mostrou também eficaz contra os promastigotas desta espécie e tem igualmente baixa toxicidade em macrófagos murinos [66]. A função mitocondrial dos parasitas foi avaliada e percebeu-se que os danos encontrados poder-se-ão dever ao mecanismo de ação da estricnobilavona que aparentemente não estimula a produção de espécies reativas de oxigénio, mas afeta a função e potencial de membrana das mitocôndrias [66], organelos essenciais para a viabilidade de *L. infantum*.

A estricnobilavona distribui-se preferencialmente no fígado e no baço [66], órgãos bastante afetados pelos parasitas, colocando-se a hipótese deste composto ser útil para o tratamento da LVis. Com este estudo entendeu-se também a importância das mitocôndrias como um possível organelo alvo, o qual poderá ser um ponto de partida para a descoberta de mais compostos ativos.

4.19.4. Bisabolol

O bisabolol ou (-)- α -bisabolol é um álcool muito utilizado na produção de perfumes e cosméticos, tendo atividade anti-inflamatória e antimicrobiana [67], entre outras. De modo a avaliar a atividade anti-*Leishmania* do bisabolol foram infetados ratinhos com promastigotas de *L. infantum* e *L. donovani*, seguindo-se uma administração oral de bisabolol, testando diferentes concentrações [67]. O composto em questão provou ser ativo contra os amastigotas intracelulares de *L. infantum* e *L. donovani*, sendo inócuo para as células de mamíferos. Na concentração de 200 mg/kg reduziu a carga parasitária do baço e do fígado, sem demonstrar potencial para toxicidade [67]. Assim, pode referir-se que o bisabolol é um composto potencialmente não tóxico, com boa biodisponibilidade oral e com atividade provada no tratamento da leishmaniose visceral em ratinhos.

4.19.5. *Physalis angulata*

Physalis angulata é uma planta distribuída em regiões tropicais e sub-tropicais, incluindo por exemplo a região da Amazônia [68]. A atividade biológica *in vitro* de um extrato aquoso da raiz desta planta foi avaliada em macrófagos murinos infetados com *L. amazonensis*, tendo-se observado uma atividade anti-*Leishmania* de 99,8% contra promastigotas, a uma concentração de 100 μ g/mL. Para além disso, houve também uma diminuição dos amastigotas intracelulares e detetaram-se alterações morfológicas nos promastigotas após incubação com o extrato aquoso da raiz da referida planta. A planta *Physalis angulata* faz parte de um vasto leque de

estudos de compostos naturais que procura atividade contra *Leishmania spp* em plantas já comumente utilizadas e tidas como medicinais na região da Amazônia.

5. Discussão

Neste trabalho foi analisado um número elevado de publicações científicas relatando estudos com os mais diferentes tratamentos farmacológicos da LCan. Nem sempre a comparação dos estudos foi fácil pois existe uma série de variáveis: amostras quantitativamente diferentes (o que influencia as taxas de cura e de reincidências), métodos diferentes (por exemplo, a manutenção dos animais em ambientes fechados, a terapia adicional de suporte com vitaminas e nutrientes, a profilaxia com repelentes tópicos,...), grupos de controlo diferentes ou inexistência destes, bem como variações no conceito de cura da doença, na duração do tratamento, e na duração do acompanhamento dos animais, entre muitos outros.

Para uma correta gestão da leishmaniose são essenciais uma profilaxia cuidada, um diagnóstico atempado da doença e um tratamento efetivo, assegurando o controlo da LCan e evitando a sua propagação, não apenas a outros cães mas também ao Homem. A profilaxia consiste fundamentalmente no uso de coleiras e inseticidas tópicos, os quais deverão ser mantidos mesmo durante os tratamentos, de modo a evitar novas infeções. A imunoprofilaxia não é definitiva pois até à data não existe nenhuma vacina totalmente eficaz, embora comecem a surgir alguns estudos que ditem o contrário [1]. As vacinas existentes diminuem a probabilidade de um cão ser infetado quando em contacto com o parasita, embora a proteção não seja absoluta. Quando a profilaxia falha, o tratamento farmacológico é a única alternativa para o controlo desta doença e, para este ser eficaz e seguro, o seu diagnóstico dever-se-á realizar o mais brevemente possível.

O tratamento da LCan é bastante dificultado uma vez que se trata de um parasita localizado intracelularmente, capaz de resistir ao sistema imunitário do hospedeiro [46] e a algumas das terapêuticas farmacológicas. O fármaco ideal para o tratamento da LCan continua por descobrir, já que a cura parasitológica da doença é extremamente difícil, apesar da regressão eficaz das manifestações clínicas e da redução da carga parasitária. No entanto, atualmente, o tratamento farmacológico da LCan aparenta apenas regredir a progressão da doença e, infelizmente, não existe qualquer fármaco capaz de eliminar os parasitas a 100%, sendo, por isto, que a LCan é considerada uma doença de carácter crónico. De facto, em cães considerados clinicamente tratados, em fase de remissão da doença, dever-se-á manter uma profilaxia adequada e também uma análise periódica anual ou semestral [1] dos seus parâmetros laboratoriais, assegurando um tratamento atempado da doença, se necessário.

O uso de compostos de antimónio pentavalente prevalece sobre as restantes terapêuticas, sobretudo se combinado com alopurinol. Neste âmbito, existem resultados favoráveis quando é usada a combinação de antimoniato de meglumina com alopurinol, sendo este o tratamento

mais eficaz e de primeira linha para o tratamento da LCan [47]. Assim, recomenda-se uma fase inicial com ambos os fármacos administrados diariamente, durante um mínimo de 3 semanas: antimoniato de meglumina 100 mg/kg, SC, e alopurinol 10-40 mg/kg, PO. Após esse mínimo de três semanas segue-se uma fase bastante mais longa, a qual pode ir de vários meses a largos anos, de caráter crônico, com alopurinol 10-40 mg/kg diariamente ou durante 7 dias seguidos por mês. O uso de antimoniato de meglumina leva à resolução da sintomatologia associada à LCan e o alopurinol é extremamente importante para a prevenção de reincidências. A monitorização das funções hepática e renal periodicamente, durante o tratamento, é recomendada.

Apesar da comprovada eficácia dos compostos de antimónio pentavalente na remissão das manifestações clínicas de LCan e na cura parasitológica da doença, cada vez mais surgem casos onde esta classe de fármacos falha no tratamento pretendido. Tal situação pode dever-se ao uso em grande escala destes fármacos, o que resulta em estirpes de *Leishmania* que lhes são resistentes. Aliás, sabe-se que a eficácia do antimoniato de meglumina poderá diminuir após exposições repetidas a este fármaco. O aparecimento de estirpes resistentes leva, inevitavelmente, ao aumento da taxa de reincidências de LCan. Não só os compostos de antimónio pentavalente, mas também a miltefosina, apresentam potencial significativo para resistências, sobretudo em cães previamente submetidos a esses tratamentos farmacológicos. Assim, é perceptível a importância dos protocolos que combinam vários fármacos, na tentativa de diminuir a propagação da doença e a resistência adquirida [69]. As resistências revelam-se especialmente significativas uma vez que o cão doméstico é o principal reservatório da doença, animal que é submetido a um tratamento farmacológico similar ao usado para a espécie humana na resolução da leishmaniose [69]. Dadas as poucas alternativas para o tratamento desta doença, a saúde pública incorre num elevado risco de se propagar a resistência adquirida aos fármacos disponíveis - há que ter em conta que a LVis é fatal em humanos, quando não tratada. Mais ainda, o impacto na saúde pública torna-se ainda mais evidente ao ter em conta a rápida propagação desta zoonose fora das zonas consideradas endémicas, visível nos últimos anos [10].

A toxicidade inerente de cada fármaco estará sempre associada ao tratamento farmacológico, embora seja importante saber distinguir efeitos secundários da terapêutica de sinais e sintomas da LCan [1].

Vários fármacos têm sido estudados na tentativa de otimizar a terapêutica farmacológica da LCan e, idealmente, chegar a uma cura efetiva da doença. No entanto, nenhum protocolo estudado até à data se demonstrou tão eficaz quanto a combinação de antimoniato de meglumina com alopurinol. As limitações dos fármacos e protocolos terapêuticos mais usados no tratamento da LCan são já largamente conhecidas. Embora sejam notórios alguns avanços recentes no tratamento desta patologia, há ainda algum desinteresse por parte das grandes indústrias farmacêuticas em desenvolver novos compostos com atividade anti-*Leishmania*, daí

que a Organização Mundial da Saúde (OMS) considere a leishmaniose como uma das doenças mais negligenciadas na atualidade [60] [62]. Além disso, é importante ter em conta que esta patologia está a crescer de dia para dia e tal facto é visível no crescente número de zonas endémicas, não apenas na Europa, mas sim pelo mundo inteiro. Dada a sua natureza zoonótica, é inevitável as grandes preocupações relacionadas com saúde pública que lhe estão inerentes: a LVis é fatal em humanos, quando não tratada e as resistências aos fármacos usados na atualidade são uma realidade já conhecida. De facto, torna-se assim urgente a continuidade no desenvolvimento de fármacos, de modo a estabelecer alternativas futuras para a cura eficaz e definitiva da leishmaniose, tanto em cães como em humanos.

6. Considerações Finais

Vários são os fármacos estudados e com alguma eficácia provada no combate à LCan. A principal dificuldade é mesmo chegar a uma cura parasitológica, já que a regressão das manifestações clínicas é uma realidade e está comprovada na grande maioria dos fármacos explorados neste trabalho.

Nenhum dos tratamentos farmacológicos disponíveis até à data garante uma cura efetiva da doença, eliminando definitivamente os parasitas. Não existe nenhum fármaco ideal que leve à cura da LCan nem tão pouco existe um protocolo único e padronizado para o tratamento da doença. Apesar disso, a utilização da atual terapêutica farmacológica da LCan é fortemente recomendada de modo a garantir uma melhor qualidade de vida do animal, perpetuando a melhoria geral do seu estado clínico e limitando a propagação desta zoonose.

Apesar de todo o esforço conjunto, dentro e fora na Europa, no estudo de novas moléculas e de novos protocolos terapêuticos, não existe um progresso significativo, visível e inovador no tratamento farmacológico da LCan. A combinação do composto de antimónio pentavalente antimoniato de meglumina (100 mg/kg, SC, por dia) e do análogo de purina alopurinol (10-40 mg/kg, PO, por dia), durante 30 dias e a manutenção do alopurinol, na mesma dosagem, até à estabilização do animal ou durante períodos mais longos de tempo (continuamente ou durante 7 dias de cada mês) continua a ser o tratamento mais eficaz.

Deste modo, é urgente o estudo de novas estratégias, novas formulações e novas moléculas. De facto, são necessárias mais e mais investigações, avaliando novos fármacos alternativos às terapêuticas convencionais. Nos últimos anos, a principal aposta tem residido nos compostos naturais, nas novas formulações e nos novos sistemas de entrega de fármacos, para que se atinjam maiores concentrações terapêuticas, resultando numa maior eficácia e numa redução significativa dos efeitos secundários e da toxicidade.

7. Referências Bibliográficas

- [1] L. Solano-Gallego, A. Koutinas, G. Miró *et al.*, “Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis,” *Veterinary Parasitology*, vol. 165, pp. 1-18, 2009.
- [2] C. Noli e S. T. Auxilia, “Treatment of canine Old World visceral leishmaniasis: a systematic review,” *Veterinary Dermatology*, vol. 16, pp. 213-232, 2005.
- [3] T. Kobets, I. Grekov e M. Lipoldová, “Leishmaniasis: Prevention, Parasite Detection and Treatment,” *Current Medicinal Chemistry*, vol. 19, pp. 1443-1474, 2012.
- [4] M. I. L. M. Marques, Leishmaniose Canina, Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, 2008.
- [5] M. G. Pennisi, “Leishmaniosis of companion animals in Europe: An update,” *Veterinary Parasitology*, vol. 208, pp. 35-47, 2015.
- [6] F. Annang, G. Pérez-Moreno, R. García-Hernández *et al.*, “High-Throughput Screening Platform for Natural Product-Based Drug Discovery Against 3 Neglected Tropical Diseases: Human African Trypanosomiasis, Leishmaniasis, and Chagas Disease,” *Journal of Biomolecular Screening*, vol. 20 (1), pp. 82-91, 2015.
- [7] M. P. Best, A. Ash, J. Bergfeld *et al.*, “The diagnosis and management of a case of leishmaniosis in a dog imported to Australia,” *Veterinary Parasitology*, vol. 202, pp. 292-295, 2014.
- [8] L. Campino e C. Maia, “Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal,” *Acta Médica Portuguesa*, vol. 23, pp. 859-864, 2010.
- [9] G. Baneth, “The Merck Veterinary Manual,” outubro 2014. [Online]. Disponível em: http://www.merckvetmanual.com/mvm/generalized_conditions/leishmaniosis/overview_of_leishmaniosis.html?qt=leishmaniosis&alt=sh. [Acedido em 26 agosto 2016].
- [10] A. B. Caballero, A. Rodríguez-Diéguez, M. Quirós *et al.*, “Triazolopyrimidine compounds containing first-row transition metals and their activity against the neglected infectious Chagas disease and leishmaniasis,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 85, pp. 526-534, 2014.
- [11] “ONLeish - Observatório Nacional das Leishmanioses,” [Online]. Disponível em: <http://www.onleish.org/index.php>. [Acedido em 26 agosto 2016].
- [12] R. J. F. Vieira, Clínica e Cirurgia de Animais de Companhia, Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Évora: Universidade de Évora - Escola de Ciências e Tecnologia - Departamento de Medicina Veterinária, 2014.
- [13] F. A. Ikeda-Garcia, R. S. Lopes, F. J. Marques *et al.*, “Clinical and parasitological evaluation of dogs naturally infected by Leishmania (Leishmania) chagasi submitted to treatment with meglumine antimoniate,” *Veterinary Parasitology*, vol. 143, pp. 254-

259, 2007.

- [14] J. Lamothee, "Activity of amphotericin B in lipid emulsion in the initial treatment of canine leishmaniasis," *Journal of Small Animal Practice*, vol. 42, pp. 170-175, 2001.
- [15] O. Cortadellas, "Initial and Long-Term Efficacy of a Lipid Emulsion of Amphotericin B Desoxycholate in the Management of Canine Leishmaniasis," *American College of Veterinary Internal Medicine*, vol. 17, pp. 808-812, 2003.
- [16] "LeishVet," [Online]. Disponível em: <http://www.leishvet.org/#1443662918010-53d045c7-24d3>. [Acedido em 26 agosto 2016].
- [17] "LeishVet," [Online]. Disponível em: <http://www.leishvet.org/fact-sheet/therapy/>. [Acedido em 26 agosto 2016].
- [18] P. Paradies, M. Sasanelli, M. E. Amato *et al.*, "Monitoring the reverse to normal of clinico-pathological findings and the disease free interval time using four different treatment protocols for canine leishmaniosis in an endemic area," *Research in Veterinary Science*, vol. 93, pp. 843-847, 2012.
- [19] D. Sabaté, J. Llinás, J. Homedes *et al.*, "A single-centre, open-label, controlled, randomized clinical trial to assess the preventive efficacy of a domperidone-based treatment programme against clinical canine leishmaniasis in a high prevalence area," *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 115, pp. 56-63, 2014.
- [20] M. Pennisi, S. Reale, S. Giudice *et al.*, "Real-Time PCR in Dogs Treated for Leishmaniasis with Allopurinol," *Veterinary Research Communications*, vol. 20 (Suppl.2), pp. 301-303, 2005.
- [21] "Scalibor," [Online]. Disponível em: <http://www.scalibor.pt/Parasitas-doencas-e-prevencao/Perguntas-frequentes.aspx>. [Acedido em 26 agosto 2016].
- [22] S. Coelho, L. Cardoso, H. Brancal *et al.*, *Estudo Sero-epidemiológico da Leishmaniose canina na Região da Cova da Beira*, Covilhã, 2005.
- [23] "Direção-Geral de Alimentação e Veterinária," 2009. [Online]. Disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=189955&cboui=189955>. [Acedido em 26 agosto 2016].
- [24] S. Pasa, S. O. Toz, H. Voyvoda *et al.*, "Clinical and serological follow-up in dogs with visceral leishmaniosis treated with allopurinol and sodium stibogluconate," *Veterinary Parasitology*, vol. 128, pp. 243-249, 2005.
- [25] A. M. M. Vieira, *Leishmaniose Canina - Estudo de casos clínicos*, Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Vila Real: Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2013.
- [26] A. F. Koutinas, M. N. Saridomichelakis, M. Mylonakis *et al.*, "A randomised, blinded, placebo-controlled clinical trial with allopurinol in canine leishmaniosis," *Veterinary*

Parasitology, vol. 98, pp. 247-261, 2001.

- [27] D. Yasur-Landau, C. L. Jaffe, L. David *et al.*, "Allopurinol Resistance in *Leishmania infantum* from Dogs with Disease Relapse," *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 10, 10:1, 2016.
- [28] K. Plevraki, A. Koutinas, H. Kaldrymidou *et al.*, "Effects of Allopurinol Treatment on the Progression of Chronic Nephritis in Canine Leishmaniosis (*Leishmania infantum*)," *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 20, pp. 228-233, 2006.
- [29] M. Sasanelli, P. Paradies, D. Capraia *et al.*, "Acute-Phase Proteins in Dogs Naturally Infected with *Leishmania infantum* During and After Long-term Therapy with Allopurinol," *Veterinary Research Communications*, vol. 31 (Suppl.1), pp. 335-338, 2007.
- [30] J. Carrió e M. Portús, "In vitro susceptibility to pentavalent antimony in *Leishmania infantum* strains is not modified during in vitro or in vivo passages but is modified after host treatment with meglumine antimoniate," *BMC Pharmacology*, vol. 2, 2:11, 2002.
- [31] J. E. Valladares, C. Riera, P. González-Ensenyat *et al.*, "Long term improvement in the treatment of canine leishmaniosis using an antimony liposomal formulation," *Veterinary Parasitology*, vol. 97, pp. 15-21, 2001.
- [32] R. Ribeiro, E. Moura, V. Pimentel *et al.*, "Reduced Tissue Parasitic Load and Infectivity to Sand Flies in Dogs Naturally Infected by *Leishmania (Leishmania) chagasi* following Treatment with a Liposome Formulation of Meglumine Antimoniate," *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. julho, pp. 2564-2572, 2008.
- [33] E. Spada, D. Proverbio, D. Groppetti *et al.*, "First report of the use of meglumine antimoniate for treatment of canine leishmaniasis in a pregnant dog," *Journal of the American Animal Hospital Association*, vol. 47(1), pp. 67-71, 2011.
- [34] F. Ikeda-Garcia, R. Lopes, P. Ciarlini *et al.*, "Evaluation of renal and hepatic functions in dogs naturally infected by visceral leishmaniasis submitted totreatment with meglumine antimoniate," *Research in Veterinary Science*, vol. 83, pp. 105-108, 2007.
- [35] A. Luciani, S. Sconza, C. Civitella *et al.*, "Evaluation of the cardiac toxicity of N-methyl-glucamine antimoniate in dogs with naturally occurring leishmaniasis," *The Veterinary Journal*, vol. 196, pp. 119-121, 2013.
- [36] L. Manna, S. Reale, F. Vitale *et al.*, "Real-time PCR assay in *Leishmania*-infected dogs treated with meglumine antimoniate and allopurinol," *The Veterinary Journal*, vol. 177, pp. 279-282, 2008.
- [37] L. Manna, R. Corso, G. Galiero *et al.*, "Long-term follow-up of dogs with leishmaniosis treated with meglumine antimoniate plus allopurinol versus miltefosine plus allopurinol," *Parasites & Vectors*, vol. 8, 8:289, 2015.
- [38] S. M. Silva, I. F. G. Amorim, R. R. Ribeiro *et al.*, "Efficacy of Combined Therapy with

- Liposome-Encapsulated Meglumine Antimoniate and Allopurinol in Treatment of Canine Visceral Leishmaniasis,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, pp. 2858-2867, 2012.
- [39] J. Sánchez-Brunete, M. Dea, S. Rama *et al.*, “Treatment of Experimental Visceral Leishmaniasis with Amphotericin B in Stable Albumin Microspheres,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. setembro, pp. 3246-3252, 2004.
 - [40] L. R. Caldeira, F. R. Fernandes, D. F. Costa *et al.*, “Nanoemulsions loaded with amphotericin B: A new approach for the treatment of leishmaniasis,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 70, pp. 125-131, 2015.
 - [41] H. M. Andrade, V. P. C. P. Toledo, M. B. Pinheiro *et al.*, “Evaluation of miltefosine for the treatment of dogs naturally infected with *L. infantum* (= *L. chagasi*) in Brazil,” *Veterinary Parasitology*, vol. 181, pp. 83-90, 2011.
 - [42] L. Manna, A. E. Gravino, E. Picillo *et al.*, “Leishmania DNA Quantification by Real-time PCR in Naturally Infected Dogs Treated with Miltefosine,” *Animal Biodiversity and Emerging Diseases*, vol. 1149, pp. 358-360, 2008.
 - [43] L. Manna, F. Vitale, S. Reale *et al.*, “Study of efficacy of miltefosine and allopurinol in dogs with leishmaniosis,” *The Veterinary Journal*, vol. 182, pp. 441-445, 2009.
 - [44] M. Mateo, L. Maynard, C. Vischer *et al.*, “Comparative study on the short term efficacy and adverse effects of miltefosine and meglumine antimoniate in dogs with natural leishmaniosis,” *Parasitology Research*, vol. 105, pp. 155-162, 2009.
 - [45] V. Woerly, L. Maynard, A. Sanquer *et al.*, “Clinical efficacy and tolerance of miltefosine in the treatment of canine leishmaniosis,” *Parasitology Research*, vol. 105, pp. 463-469, 2009.
 - [46] G. Miró, G. Oliva, I. Cruz *et al.*, “Multicentric, controlled clinical study to evaluate effectiveness and safety of miltefosine and allopurinol for canine leishmaniosis,” *Veterinary Dermatology*, vol. 20, pp. 397-404, 2009.
 - [47] L. Hernández, R. Gálvez, A. Montoya *et al.*, “First study on efficacy and tolerability of a new alkylphosphocholine molecule (oleyphosphocholine—OIPC) in the treatment of canine leishmaniosis due to *Leishmania infantum*,” *Parasitology Research*, vol. 113, pp. 157-164, 2014.
 - [48] L. Athanasiou, M. Saridomichelakis, V. Kontos *et al.*, “Treatment of canine leishmaniosis with aminosidine at an optimized dosage regimen: A pilot open clinical trial,” *Veterinary Parasitology*, vol. 192, pp. 91-97, 2013.
 - [49] S. Rougier, L. Hasseine, P. Delaunay *et al.*, “One-year clinical and parasitological follow-up of dogs treated with marbofloxacin for canine leishmaniosis,” *Veterinary Parasitology*, vol. 186, pp. 245-253, 2012.
 - [50] I. Vouldoukis, S. Rougier, B. Dugas *et al.*, “Canine visceral leishmaniasis: Comparison of

- in vitro leishmanicidal activity of marbofloxacin, meglumine antimoniate and sodium stibogluconate,” *Veterinary Parasitology*, vol. 135, pp. 137-146, 2006.
- [51] S. Rougier, I. Vouldoukis, S. Fournel *et al.*, “Efficacy of different treatment regimens of marbofloxacin in canine visceral leishmaniosis: A pilot study,” *Veterinary Parasitology*, vol. 153, pp. 244-254, 2008.
 - [52] P. Bianciardi, A. Fasanella, V. P. Manzillo *et al.*, “The efficacy of enrofloxacin, alone or combined with metronidazole, in the therapy of canine leishmaniasis,” *Parasitology Research*, vol. 93, pp. 486-492, 2004.
 - [53] M. Pennisi, M. Majo, M. Masucci *et al.*, “Efficacy of the treatment of dogs with leishmaniosis with a combination of metronidazole and spiramycin,” *Veterinary Record*, vol. 156, pp. 346-349, 2005.
 - [54] M. Pennisi, S. Giudice, M. Masucci *et al.*, “Clinical efficacy of two different drug combinations for the treatment of canine leishmaniasis,” *Veterinary Research Communications*, vol. 32 (Suppl.1), pp. 303-305, 2008.
 - [55] J. Alberola, A. Rodríguez, O. Francino *et al.*, “Safety and Efficacy of Antimicrobial Peptides against Naturally Acquired Leishmaniasis,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. fevereiro, pp. 641-643, 2004.
 - [56] P. Gómez-Ochoa, J. Castillo, M. Gascón *et al.*, “Use of domperidone in the treatment of canine visceral leishmaniasis: A clinical trial,” *The Veterinary Journal*, vol. 179, pp. 259-263, 2009.
 - [57] S. R. Passos, T. A. Rodrigues, A. P. Madureira *et al.*, “Clinical treatment of cutaneous leishmaniasis in dogs with furazolidone and domperidone,” *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 44, pp. 463-465, 2014.
 - [58] C. Marques, M. Carvalheiro, M. Pereira *et al.*, “Efficacy of the liposome trifluralin in the treatment of experimental canine leishmaniosis,” *The Veterinary Journal*, vol. 178, pp. 133-137, 2008.
 - [59] “EUR-Lex: Access to European Union law,” [Online]. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32007D0629>. [Acedido em 27 setembro 2016].
 - [60] C. Fernández-Rubio, D. Campbell, A. Vacas *et al.*, “Leishmanicidal Activities of Novel Methylseleno-Imidocarbamates,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 59, pp. 5705-5713, 2015.
 - [61] C. E. Mowbray, S. Braillard, W. Speed *et al.*, “Novel Amino-pyrazole Ureas with Potent In Vitro and In Vivo Antileishmanial Activity,” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 58, pp. 9615-9624, 2015.
 - [62] S. Gupta, V. Yardley, P. Vishwakarma *et al.*, “Nitroimidazo-oxazole compound DNDI-VL-2098: an orally effective preclinical drug candidate for the treatment of visceral

- leishmaniasis,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 70, pp. 518-527, 2015.
- [63] A. G. Peniche, A. R. Renslo, P. C. Melby *et al.*, “Antileishmanial Activity of Disulfiram and Thiuram Disulfide Analogs in an Ex Vivo Model System Is Selectively Enhanced by the Addition of Divalent Metal Ions,” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 59, pp. 6463-6470, 2015.
- [64] T. Mello, B. Cardoso, S. Lopes *et al.*, “Activity of synthetic chalcones in hamsters experimentally infected with *Leishmania (Viannia) braziliensis*,” *Parasitology Research*, vol. 114, pp. 3587-3600, 2015.
- [65] F. Fonseca-Silva, J. Inacio, M. Canto-Cavaleiro *et al.*, “Oral Efficacy of Apigenin against Cutaneous Leishmaniasis: Involvement of Reactive Oxygen Species and Autophagy as a Mechanism of Action,” *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 10, 10:2, 2016.
- [66] P. Lage, M. Chávez-Fummagalli, J. Mesquita *et al.*, “Antileishmanial activity and evaluation of the mechanism of action of strychnobiflavone flavonoid isolated from *Strychnos pseudoquina* against *Leishmania infantum*,” *Parasitology Research*, vol. 114, pp. 4625-4635, 2015.
- [67] V. Corpas-López, F. Morillas-Márquez, M. C. Navarro-Moll *et al.*, “(–)- α -Bisabolol, a Promising Oral Compound for the Treatment of Visceral Leishmaniasis,” *Journal of Natural Products*, vol. 78, pp. 1202-1207, 2015.
- [68] R. Silva, B. Silva, A. P. Rodrigues *et al.*, “In vitro biological action of aqueous extract from roots of *Physalis angulata* against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*,” *BMC Complementary and Alternative Medicine*, vol. 15, 15:249, 2015.
- [69] C. Maia, M. Nunes, M. Marques *et al.*, “In vitro drug susceptibility of *Leishmania infantum* isolated from humans and dogs,” *Experimental Parasitology*, vol. 135, pp. 36-41, 2013.

Anexos

Anexo I - Protocolo de Atendimento da Farmácia Coroa

AVALIAÇÃO MODELO ATENDIMENTO FARMÁCIA COROA

Nome Colaborador: _____

Data e Hora: _____

		Assinalar com um X	
BALCÃO	Arrumação (mínimo 1 máximo 3)	3	x 3,0%
	Material (máximo 5 perde 1 por cada item em falta)	5	x 5,0%
ACOLHIMENTO	Dirige-se proactivamente ao Utente assim que percebe que este entra na Farmácia - adota uma POSTURA DE ANFITRIÃO	2	x 2,0%
	Cumprimenta com Simpatia o Utente: " <i>Bom Dia / Tarde , Viva/Como está. Sorri, transmite Empatia , e quando o Utente tem de esperar, cumprimenta com um olhar.</i> "	10	x 10,0%
ATENDIMENTO	ESCUta com atenção o Utente	5	x 5,0%
	Apresenta a SOLUÇÃO/PRODUTO ADEQUADO ao problema/pedido feito pelo Utente e COMERCIALMENTE DEFINIDO	15	x 15,0%
EXTRA	VALORIZA a compra e oferece algo mais ao Utente - VENDA SUGESTIVA/CRUZADA	10	x 10,0%
	Apresenta ao Utente as CAMPANHAS PROMOCIONAIS em vigor na Farmácia que possam ser do seu interesse	10	x 10,0%
	É proactiva e questiona o Utente sobre se está tudo bem com ele, e ausculta novas necessidades apresentando soluções. - ESCUta ACTIVA	10	x 10,0%
DESPEDIDA (se não verbalizar pelo menos o "Obrigada/ Muito Agradecido/ Bem haja" a Pontuação = 0)	Verbalizar a confirmação de que o Utente ficou satisfeito (Ex. Posso ajudar em mais alguma coisa?)	5	x 5,0%
	"Obrigada + Até Breve" ou "Obrigada + Bom dia/tarde/noite, Bom Fim de Semana, Bom Natal..." (despedida em 2 tempos)	5	x 5,0%
	"Obrigada"		x 0,0%
DESEMPENHO	Consegue concretizar a Venda Sugestiva/Cruzada , contribuindo para melhorar a qualidade de serviço prestada ao Utente	5	x 5,0%
	Consegue mostrar ao Utente as mais valias das campanhas promocionais em vigor na farmácia, concretizando vendas não diretamente relacionadas com a questão/pedido inicial do Utente	5	x 5,0%
	Consegue detectar novas necessidades pela escuta activa, concretiza venda sugestiva contribuindo para melhorar a qualidade de serviço prestada ao Utente	5	x 5,0%
	Informa o Utente dos serviços disponibilizados na Farmácia e consegue efetuar recrutamento sempre que as questões/pedidos dos clientes estejam relacionados com os mesmos	5	x 5,0%

Material:

caneta / agrafador / sacos / rolos / tinteiros

Essencial

Extra

OBSERVAÇÕES:

TOTAL: 100,00%

Nome do Responsável: _____

Anexo II - Comparticipação dos Medicamentos Dispensados em Farmácia Comunitária

Patologia Especial	Âmbito	Comp.	Legislação
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. comparticipados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho nº 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho nº 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º

			30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Retificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03 e Despacho n.º 57/2014 de 19/12/2013
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07, Despacho n.º 5825/2011 de 25/03 e Despacho n.º 251/2014 de 23/12/2013
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Retificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05, Despacho n.º 13796/2012, de 12/10 e Despacho n.º 56/2014, de 19/12/2013

PSORÍASE	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05
CTIOSE	Medicamentos referidos nos números 13.3.1, 13.3.2 - Medicamentos queratolíticos e antipsoriáticos - e 13.4.2.2 - Medicamentos usados em afeções cutâneas - do Grupo 13 do Escalão C da tabela anexa à Portaria n.º 78/2014, de 3 de abril	90 %	Despacho n.º 5635-A/2014, de 24/04

Anexo III - Lista de Situações Passíveis de Automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação (termos técnicos)
Digestivo	<ul style="list-style-type: none"> a) Diarreia b) Hemorróidas (diagnóstico confirmado) c) Pirose, enfartamento, flatulência d) Obstipação e) Vômitos, enjoo do movimento f) Higiene oral e da orofaringe g) Endoparasitoses intestinais h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites i) Odontalgias j) Profilaxia da cárie dentária k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral m) Estomatite aftosa
Respiratório	<ul style="list-style-type: none"> a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) c) Rinorreia e congestão nasal d) Tosse e rouquidão e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hiperssecreção brônquica n) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal) g) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações h) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) i) Rinorreia e congestão nasal j) Tosse e rouquidão k) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio l) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hiperssecreção brônquica o) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticóide em inalador nasal)

Cutâneo	a) Queimaduras de 1º grau incluindo solares b) Verrugas c) Acne ligeiro a moderado d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas e) Micoses interdigitais f) Ectoparasitoses g) Picadas de insectos h) <i>Pitiríase capitis</i> (caspa) i) Herpes labial j) Feridas superficiais l) Dermatite das fraldas m) Seborreia n) Alopecia
---------	---

	o) Calos e Calosidades p) Frieiras q) Tratamento da pitiríase versicolor r) Candidíase balânica s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal m) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio
Nervoso/psique	a) Cefaleias ligeiras a moderadas b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio d) Ansiedade ligeira temporária k) Dificuldade temporária em adormecer
Muscular/ósseo	a) Dores musculares ligeiras a moderadas b) Contusões c) Dores pós-traumáticas d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite) e) Dores articulares ligeiras a moderadas f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites e) Inflamação moderada de origem músculo-esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática
Geral	a) Febre (< 3 dias) b) Estados de astenia de causa identificada g) Prevenção de avitaminoses
Ocular	a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio

Ginecológico	<ul style="list-style-type: none"> a) Dismenorreia primária b) Contracepção de emergência c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos d) Higiene vaginal e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do tracto génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como disparêunia, secura e prurido
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> a) Síndrome varicosa – terapêutica tópica adjuvante b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia)

Anexo IV - Localização dos Serviços no Centro Hospitalar Médio Tejo.

Unidade de Abrantes	Unidade de Tomar	Unidade de Torres Novas
Bloco Operatório	Ambulância de Suporte Imediato de Vida (SIV)	Ambulância de Suporte Imediato de Vida (SIV)
Consulta externa de Ginecologia	Bloco Operatório	Cardiologia
Consulta externa de Obstetrícia	Cirurgia de Ambulatório	Comunicação
Consulta externa de Neonatologia	Cirurgia Geral	Exames de Cardiopneumologia
Exames de Gastroenterologia	Cuidados Paliativos	Gestão da Qualidade
Ginecologia	Exames de Cardiopneumologia	Gestão de Recursos Humanos
Medicina Interna (de I a IV)	Exames de Urologia	Hemodiálise
Neonatologia	Hospital de Dia de Diabetes	Hospital de Dia
Obstetrícia	Hospital de Dia de Psiquiatria	Medicina V
Ortopedia	Hospital de Dia de Oncologia	Nefrologia

Traumatologia	Oftalmologia	Pediatria
Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP)	Otorrinolaringologia	Pneumologia
Unidade de Curta Duração - Medicina	Psiquiatria	Sistemas de Informação
Urgência Ginecológica	Unidade de Cuidados Pós Cirúrgicos (UCPC)	Unidade de Cuidados Intensivos Cardíacos (UCIC)
Urgência Médico-cirúrgica	Urgência Básica	Urgência Básica
Urgência de Neonatologia	Urgência de Psiquiatria	Urgência de Cardiologia
Urgência de Obstetrícia	Urologia	Urgência de Pediatria
Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER)		